

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

Modern Rheumatology Journal

СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издаётся с 2007 г.

Журнал включен
в реферативную
базу **SCOPUS**

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

2026;20(3)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

Б.С. Белов, д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики 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

В.Р. Городецкий, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена 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

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

А.А. Клименко, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Института клинической медицины, заместитель директора Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский университет), Москва

Т.В. Коротаева, д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов 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. Логанова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

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 лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Е.А. Таскина, к.м.н., заведующая лабораторией остеоартрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

А.В. Торгашина, к.м.н., заведующая лабораторией редких ревматических заболеваний и болезней Шегрена ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

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

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

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

Л. Гропна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестелициану, 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(3):1-127

Подписано в печать 17.06.2026

Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» — 70678
<https://www.pressa-ru.ru/cat/1/edition/fl14098/>

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

MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

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

2026;20(3)

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 of the 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 of the Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head of the 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, Scientific Consultant of the Laboratory of Osteoarthritis 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, 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 of the Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok

V.P. Gorodetskiy, MD, PhD, *Leading Researcher, Laboratory of Rare Rheumatic Diseases and Sjögren's Disease, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

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

A.A. Klimenko, MD, *Head of the Department of Faculty Therapy named after Academician A.I. Nesterov, Deputy Director of the Institute of Clinical Medicine at the Russian National Research University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Pirogov University), Moscow*

T.V. Korotaeva, MD, PhD, *Head of the Laboratory of Spondyloarthritis, 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 of the 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 of the Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow*

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

S.O. Salugina, MD, *Leading Researcher at the Laboratory of Pediatric Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

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

A.V. Torgashina, PhD, *Head of the Laboratory of Rare Rheumatic Diseases and Sjögren's Disease, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

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

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

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

С О Д Е Р Ж А Н И Е

ЛЕКЦИЯ

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.

Лабораторные биомаркеры поражения сердца при системной склеродермии. Часть 2	7
--	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сапожников К.В., Ананьева Л.П., Лиля А.М., Гарзанова Л.А., Саблева Н.А., Катилова К.А., Лазарев А.А., Толкачева Д.Г.

Оценка бремени смертности при системной склеродермии для Российской Федерации: результаты систематического обзора и метарегионального анализа	12
---	----

Нурбаева К.С., Решетняк Т.М., Черкасова М.В., Воркель Е.Н., Лиля А.М.

Связь сывороточного кальпротектина с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (предварительные данные)	21
---	----

Койлубаева Г.М., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Лиля А.М., Айтипова Д.А., Глухова С.И.

Волчаночный нефрит у пациентов Кыргызстана: клинико-лабораторные проявления, варианты течения и прогностические факторы развития	28
--	----

Решетняк Т.М., Воркель Е.Н., Лисицына Т.А., Давыдова Г.А., Ковалева Л.А., Супрун М.Д., Нурбаева К.С., Лиля А.М.

Поражение глаз при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами	36
---	----

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

Подходы к терапии метаболического фенотипа остеоартрита: эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной неденатурированным коллагеном 2-го типа, витаминами группы В, гингеролом и аскорбиновой кислотой	43
--	----

Фатхуллина Г.Ф., Латыпова Л.А., Тараторкин Н.М.

Предикторы достижения ремиссии ревматоидного артрита на фоне терапии левлимабом в реальной клинической практике	53
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Соломатина Н.М., Оськина А.С., Уланова С.В., Дубко М.Ф., Петрова С.И., Власова Г.В., Тащилкина Ю.В., Мешков А.В., Пешехонова Ю.В., Кузнецова А.А.

Особенности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом у детей: сравнение двух клинических случаев	60
--	----

ОБЗОРЫ

Плетнёв Е.А., Асеева Е.А., Соловьев С.К., Покровский Н.С., Абдуллин Е.Т., Аверкиев В.Л., Зоткин Е.Г., Лиля А.М.

История и современные тенденции экстракорпоральных методов терапии в ревматологии. Часть 1. Лечение системной красной волчанки	67
--	----

Алекперов Р.Т.

Поражение желудочно-кишечного тракта при системной склеродермии	72
---	----

Пизова Н.В., Пизов А.В.

Артериит Такаясу и инсульт	78
----------------------------------	----

Лиля А.М., Кортаева Т.В., Паневин Т.С., Зоткин Е.Г.

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как потенциальный путь преодоления резистентности к терапии при псориазе и псориатическом артрите	84
---	----

Эрдес Ш.Ф., Курбанмагомедов М.К., Урумова М.М.

Развитие псориаза на фоне терапии ингибитором интерлейкина 17 у больных анкилозирующим спондилитом: описание случаев и обзор литературы	91
---	----

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

Фебуксостат: новые возможности и перспективы применения	98
---	----

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ

Шумилова А.А., Чельдиева Ф.А., Шолкина П.А., Нурбаева К.С., Решетняк Т.М.

Русскоязычная версия индекса активности системной красной волчанки Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)	103
--	-----

КОНСЕНСУС ЭКСПЕРТОВ

Лиля А.М., Кортаева Т.В., Круглова Л.С., Логинова Е.Ю., Корсакова Ю.Л., Губарь Е.Е., Патрикеева И.М., Шестерня П.А., Мutowина З.Ю., Загребнева А.И., Виноградова И.Б., Самигуллина Р.Р., Якупова С.П., Паневин Т.С., Хайрутдинов В.Р., Бакулев А.Л., Переверзина Н.О., Шатохина Е.А., Мурашкин Н.Н., Хотко А.А., Руднева Н.С., Владимирова И.С., Сидоренко О.А., Сергеева И.Г., Винник Ю.Ю., Гордничев П.В., Хисматуллина З.Р.

Российский междисциплинарный консенсус по определениям «сложный для ведения» и «трудно поддающийся лечению» псориатический артрит/псориаз и ведению этих пациентов	108
--	-----

ТЕЗИСЫ

Тезисы XXV Юбилейной всероссийской школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой «Целенаправленная и персонализированная терапия ревматических заболеваний: дорожная карта»	120
---	-----

C O N T E N T S

LECTURE

Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.

Laboratory biomarkers of cardiac involvement in systemic sclerosis. Part 2	7
--	---

ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Sapozhnikov K.V., Ananyeva L.P., Lila A.M., Garzanova L.A., Sableva N.A.,
Katilova K.A., Lazarev A.A., Tolkacheva D.G.*

Assessment of the mortality burden of systemic sclerosis in the Russian Federation: results of a systematic review and meta-regression analysis	12
---	----

Nurbaeva K.S., Reshetnyak T.M., Cherkasova M.V., Vorkel E.N., Lila A.M.

Association of serum calprotectin with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (preliminary data)	21
--	----

Koilubayeva G.M., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Lila A.M., Aiyypova D.A., Glukhova S.I.

Lupus nephritis in patients from Kyrgyzstan: clinical and laboratory manifestations, disease course variants, and prognostic factors for development	28
--	----

*Reshetnyak T.M., Vorkel E.N., Lisitsyna T.A., Davydova G.A., Kovaleva L.A.,
Suprun M.D., Nurbaeva K.S., Lila A.M.*

Ocular involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis	36
---	----

*Strebkova E.A., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Savushkina N.M., Sharapova E.P.,
Korotkova T.A., Khalmetova A.R., Kudinsky D.M., Alekseeva L.I., Lila A.M.*

Approaches to therapy of the metabolic phenotype of osteoarthritis: efficacy of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with undenatured type 2 collagen, B vitamins, gingerol, and ascorbic acid	43
---	----

Fatkhullina G.F., Latypova L.A., Taratorkin N.M.

Predictors of achieving remission in rheumatoid arthritis during levlimab therapy in real-world clinical practice	53
---	----

CLINICAL OBSERVATIONS

*Solomatina N.M., Oskina A.S., Ulanova S.V., Dubko M.F., Petrova S.I.,
Vlasova G.V., Tashchilkina Yu.V., Meshkov A.V., Peshkhonova Yu.V., Kuznetsova A.A.*

Diagnostic and treatment features of granulomatosis with polyangiitis in children: comparison of two clinical cases	60
---	----

REVIEWS

Pletnev E.A., Aseeva E.A., Solovyev S.K., Pokrovsky N.S., Abdullin E.T., Averkiev V.L., Zotkin E.G., Lila A.M.

History and current trends in extracorporeal methods of therapy in rheumatology. Part 1. Treatment of systemic lupus erythematosus	67
--	----

Alekperov R.T.

Gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis	72
--	----

Pizova N.V., Pizov A.V.

Takayasu arteritis and stroke	78
-------------------------------------	----

Lila A.M., Korotaeva T.V., Panevin T.S., Zotkin E.G.

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists as a potential way to overcome treatment resistance in psoriasis and psoriatic arthritis	84
--	----

Erdes Sh.F., Kurbanmagomedov M.K., Urumova M.M.

Development of psoriasis during therapy with an interleukin-17 inhibitor in patients with ankylosing spondylitis: case reports and literature review	91
--	----

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

Febuxostat: new opportunities and prospects for use	98
---	----

DIAGNOSTIC TOOLS

Shumilova A.A., Cheldieva F.A., Sholkina P.A., Nurbaeva K.S., Reshetnyak T.M.

Russian-language version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)	103
---	-----

EXPERT CONSENSUS

*Lila A.M., Korotaeva T.V., Kruglova L.S., Loginova E.Yu., Korsakova Yu.L., Gubar E.E., Patrikeeva I.M., Shesternya P.A.,
Mutovina Z.Yu., Zagrebneva A.I., Vinogradova I.B., Samigullina R.R., Yakupova S.P., Panevin T.S., Khairutdinov V.R.,
Bakulev A.L., Pereverzhina N.O., Shatokhina E.A., Murashkin N.N., Khotko A.A., Rudneva N.S., Vladimirova I.S.,
Sidorenko O.A., Sergeeva I.G., Vinnik Yu.Yu., Gorodnichev P.V., Khismatullina Z.R.*

Russian interdisciplinary consensus on the definitions of “difficult-to-manage” and “difficult-to-treat” psoriatic arthritis/psoriasis and the management of these patients	108
---	-----

THESES

Abstracts of the 25th Anniversary All-Russian School of Rheumatologists named after Academician V.A. Nasonova “Targeted and personalized therapy of rheumatic diseases: a roadmap	120
--	-----

Лабораторные биомаркеры поражения сердца при системной склеродермии. Часть 2

Гарзанова Л.А., Ананьева Л.П., Конева О.А., Овсянникова О.Б.

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

Системная склеродермия (ССД) характеризуется мультисистемностью поражения и представляет собой серьезную клиническую проблему для врачей и пациентов. Среди висцеральных проявлений ССД первичное поражение сердца является одним из самых тяжелых и часто поздно диагностируемых. Определение биомаркеров может внести большой вклад в раннюю диагностику кардиопатии при ССД.

Вторая часть статьи посвящена возможностям использования различных цитокинов и других молекул для диагностики и определения прогноза при первичном поражении сердца, ассоциированном с ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; поражение сердца; биомаркеры.

Контакты: Людмила Александровна Гарзанова; lyuda-garzanova@yandex.ru

Для цитирования: Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ. Лабораторные биомаркеры поражения сердца при системной склеродермии. Часть 2. Современная ревматология. 2026;20(3):7–11. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-7-11>

Laboratory biomarkers of cardiac involvement in systemic sclerosis. Part 2

Garzanova L.A., Ananyeva L.P., Koneva O.A., Ovsyannikova O.B.

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

Systemic sclerosis (SSc) is characterized by multisystem involvement and represents a serious clinical challenge for physicians and patients. Among the visceral manifestations of SSc, primary cardiac involvement is one of the most severe and is often diagnosed late. Biomarker assessment can make a major contribution to the early diagnosis of cardiopathy in SSc.

The second part of the article is devoted to the potential use of various cytokines and other molecules for diagnosis and prognostic assessment of primary cardiac involvement associated with SSc.

Keywords: systemic sclerosis; cardiac involvement; biomarkers.

Contact: Lyudmila Aleksandrovna Garzanova; lyuda-garzanova@yandex.ru

For citation: Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA, Ovsyannikova OB. Laboratory biomarkers of cardiac involvement in systemic sclerosis. Part 2. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):7–11 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-7-11>

Системная склеродермия (ССД) — иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся мультисистемностью поражения и представляющее собой серьезную клиническую проблему для врачей и пациентов [1]. Среди висцеральных проявлений ССД первичное поражение сердца является одним из самых тяжелых и часто поздно диагностируемых [2]. Распространенность склеродермической кардиопатии составляет от 15 до 39%, однако при проведении аутопсии фиброзные, воспалительные и микрососудистые изменения в тканях сердца выявляются у 80% пациентов с ССД [3–5]. Поражение сердца наблюдается при любом варианте течения ССД, но гораздо чаще при диффузной форме заболевания [4, 6]. Настороженность в отношении развития кардиопатии должна быть как на ранних стадиях, так и на протяжении всего течения ССД [7]. В основе патогенеза первичного поражения сердца лежат характерные для ССД механизмы: вовлечение мелких сосудов, вазоконстрикция, хроническое ишемическое реперфузионное повреждение, воспаление и фиброз, которые влияют на все структуры

сердца [8]. Осложнения кардиопатии являются одной из частых причин смерти пациентов с ССД [9]. В настоящее время первичным поражением сердца, ассоциированным с ССД, считаются все нарушения его функции, преимущественно связанные с основным заболеванием, а не с другими причинами и/или осложнениями [7].

У большинства пациентов с ССД кардиопатия может длительно протекать бессимптомно, поэтому выявление поражения сердца остается сложной задачей. Поздняя диагностика поражения сердца может привести к развитию фиброза миокарда с нарушением кардиальной функции и возникновением жизнеугрожающих состояний, что является признаком плохого прогноза. Учитывая растущее количество данных о влиянии поражения сердца на прогноз заболевания и смертность, важное значение приобретает ранняя диагностика. Для выявления поражения сердца используются разные методы визуализации и лабораторные исследования, полный спектр диагностических подходов был рассмотрен в многочисленных обзорах [10, 11]. Определение биомаркеров может

внести большой вклад в раннюю диагностику первичного поражения сердца при ССД, когда отсутствуют выраженные клинические проявления или невозможно провести детальное инструментальное обследование.

Вторая часть статьи посвящена возможностям использования различных цитокинов и других молекул для диагностики и определения прогноза при первичном поражении сердца, ассоциированном с ССД.

Тропонины I и T уже долгое время используются в клинической практике для выявления сердечной недостаточности и ишемии миокарда [12]. Тропонин I считается более специфичным для диагностики поражения сердца, тогда как повышение уровня тропонина T может быть обнаружено у пациентов с периферическим мышечным повреждением. Например, у пациентов с поражением мышц, почек или идиопатическими воспалительными миопатиями выявлялась повышенная концентрация тропонина T, а уровень тропонина I находился в нормальных пределах [13]. Тропонин I не вызывает перекрестной реакции у пациентов с полимиозитом или дерматомиозитом, что важно для дифференциальной диагностики поражения скелетных мышц и кардиопатии при ССД [14]. Тем не менее повышение уровня тропонина T отмечалось у пациентов как с ранней диффузной, так и с лимитированной формой ССД и часто сопровождалось клинически выраженным поражением сердца [15, 16]. J. Avouac и соавт. [17] установили, что содержание тропонина T у пациентов с ССД было статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой и наряду с N-концевым предшественником мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) он имеет высокую отрицательную прогностическую значимость в развитии прекапиллярной легочной гипертензии. A. Nordin и соавт. [18] исследовали уровень тропонина I у 110 пациентов с ССД и у 105 здоровых доноров. В группе ССД он был статистически значимо выше, чем в контроле. При ССД значимо чаще выявлялись низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка – ЛЖ ($p=0,02$), локальные гипокинезы ($p=0,02$) и регургитация клапанов сердца ($p=0,01$). Только при ССД отмечались снижение функции правого желудочка – ПЖ ($n=7$) и повышение давления в легочной артерии ($n=15$). При статистическом анализе увеличение содержания тропонина I значимо ассоциировалось с более высоким давлением в легочной артерии ($p<0,0001$), ФВ ЛЖ $<50\%$ и наличием гипокинезов ($p=0,02$). В исследовании J.J. Paik и соавт. [19] уровень тропонина I был повышен у 83 (31%) из 272 пациентов с ССД. В данной группе значимо чаще, чем при отсутствии повышения уровня этого биомаркера, отмечались диффузная форма заболевания ($p=0,005$), более низкая ФВ ЛЖ (в среднем $57,7\pm 20\%$ против $64,4\pm 17,4\%$; $p=0,007$), более высокие значения систолического давления в ПЖ ($51,4\pm 20,9$ мм рт. ст. против $43,4\pm 15,9$ мм рт. ст.; $p=0,001$), более выраженное поражение сердца и мышц по индексу тяжести Медсгера ($p\leq 0,001$) и более высокая смертность (28% против 9,5%; $p\leq 0,0001$). После корректировки по возрасту, полу, длительности заболевания и сердечно-сосудистым факторам риска у пациентов с повышенным содержанием тропонина I риск смерти был в 2,16 раза выше, чем при нормальных значениях этого показателя (95% доверительный интервал, ДИ 1,01–4,63; $p=0,046$). S. Bosello и соавт. [20], помимо NT-proBNP, исследовали уровень тропонинов. У 63 из 254 пациентов отмечалось его повышение, у 45 (71,4%) из них имелись жалобы со стороны сердца.

У пациентов с высоким уровнем тропонинов выявлено более выраженное поражение сердца с низкой ФВ ЛЖ и высоким систолическим давлением в легочной артерии по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), при этом пациенты с первичной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) не были включены в анализ. Уровень тропонинов коррелировал с ФВ ЛЖ ($r=-0,48$; $p<0,001$; 95% ДИ от $-0,15$ до $-0,52$) и ассоциировался с более высокой частотой блокады правой ножки пучка Гиса по данным электрокардиографии.

В опубликованных клинических наблюдениях на фоне иммуносупрессивной терапии отмечалось уменьшение выраженности воспалительных изменений по данным магнитно-резонансной томографии – МРТ (миокардит/эндокардит), что сопровождалось снижением уровня тропонинов и улучшением функции сердца [15, 16]. В ряде работ исследовалось совместное влияние повышения концентрации тропонинов и NT-proBNP на развитие кардиопатии у пациентов с ССД без клинических проявлений со стороны сердца. Так, в исследовании M. Jha и соавт. [21] ($n=675$, наблюдение в среднем $3,0\pm 1,8$ года) у 158 (23%) пациентов отмечалось повышение концентрации тропонина T и у 108 (16%) – NT-proBNP. За время наблюдения 101 (15%) пациент умер, у 37 (6,4%) развилась систолическая дисфункция, у 39 (5,8%) – первичная ЛАГ, у 43 (7,3%) – вторичная ЛАГ, а у 18 (2,9%) – нарушения ритма сердца. При проведении однофакторного анализа повышенные уровни NT-proBNP и тропонина T ассоциировались с ростом смертности, развитием ЛАГ и нарушений ритма сердца ($p<0,05$). Появление же систолической дисфункции было связано только с высоким содержанием тропонина T. Результаты мультифакторного анализа показали, что увеличение уровня NT-proBNP и тропонина T более чем в 2 раза приводит к возрастанию риска смерти на 24 и 28% соответственно. В работе S. Barsotti и соавт. [22] чувствительность и специфичность тропонинов для выявления субклинического поражения сердца были выше, чем у NT-proBNP. Таким образом, тропонины при ССД являются маркерами повреждения тканей сердца и тяжести заболевания, которые позволяют выделить пациентов с неблагоприятным прогнозом и риском прогрессирования кардиопатии.

Периостин является внеклеточным белком, который экспрессируется фибробластами и эпителиальными клетками и играет важную роль в фиброзообразовании, клеточной адгезии, ангиогенезе и ремоделировании матрикса [23, 24]. В ряде работ уровень периостина в сыворотке крови коррелировал с тяжестью заболевания при идиопатическом легочном фиброзе и выраженностью уплотнения кожи при ССД [25–27]. При иммуногистохимическом анализе у пациентов с ССД была выявлена высокая экспрессия периостина в дерме по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы [27–29]. Периостин активно продуцируется при повреждении тканей сердца и является специфическим маркером миофибробластов, участвуя в патогенезе кардиального фиброза [30, 31]. F. El-Adili и соавт. [32] определяли уровень периостина в сыворотке крови у 106 пациентов с ССД и 22 здоровых лиц контрольной группы. Дополнительно были проведены иммуногистохимическое исследование и иммунофлуоресцентное окрашивание тканей сердца у 4 пациентов с ССД и 4 лиц контрольной группы. Уровень периостина был статистически значимо выше в группе ССД, чем в контрольной группе, и напрямую коррелировал с уплотнением кожи и параметрами ЛЖ по данным ЭхоКГ. При иммунофлуорес-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

Сывороточные биомаркеры при поражении сердца, ассоциированном с ССД
Serum biomarkers in SSC-associated cardiac involvement

Биомаркер	Клиническая значимость	Число пациентов	Источник
Тропонины I и T	Тропонин I – снижение ФВ ЛЖ, очаговые гипокинезы, повышение давления в легочной артерии	110	A. Nordin и соавт., 2017 [18]
	Тропонин I – снижение ФВ ЛЖ, высокое систолическое давление в ПЖ, увеличение смертности	272	J.J. Paik и соавт., 2022 [19]
	Тропонин T – снижение ФВ ЛЖ, увеличение систолического давления в легочной артерии, высокая частота блокады правой ножки пучка Гиса	254	S. Bosello и соавт., 2019 [20]
	Тропонин T – систолическая дисфункция, нарушения ритма сердца, развитие ЛАГ, увеличение смертности	675	M. Jha и соавт., 2022 [21]
Периостин	Фиброз миокарда	106	F. El-Adili и соавт., 2022 [32]
ИЛ6	Снижение систолической функции ПЖ	20	R.A. Abdel-Magied и соавт., 2016 [34]
	Диастолическая дисфункция ЛЖ, повышение уровня NT-proBNP	31	Z. Jurisic и соавт., 2013 [35]
ИЛ1β	Повышение скорости трикуспидальной регургитации	105	E. Lin и соавт., 2019 [36]
ИЛ17F	Увеличение систолического давления в ПЖ	40	M. Fukayama и соавт., 2020 [37]
ИЛ17	Снижение ФВ ЛЖ, увеличение смертности	43	J. Kosalka-Wegiel и соавт., 2024 [38]
GDF15	Систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ	49	K. Gieszczyk и соавт., 2013 [43]
	Очаговый и диффузный фиброз миокарда по данным МРТ сердца	33	M. Hromadka и соавт., 2017 [44]
sST2	Диастолическая дисфункция ЛЖ, повышение давления в легочной артерии	50	F. Iannazzo и соавт., 2023 [40]
Галектин 3	Очаговый и диффузный фиброз миокарда по данным МРТ сердца	33	M. Hromadka и соавт., 2017 [44]
	Диастолическая дисфункция ЛЖ, увеличение степени митральной регургитации	40	V. Vertes и соавт., 2022 [41]
Ангиопоэтин 2, остеопонтин, TRAIL	Ангиопоэтин 2 – систолическая дисфункция ЛЖ и ПЖ, повышение смертности Остеопонтин и TRAIL – систолическая дисфункция ПЖ TRAIL – диастолическая дисфункция ЛЖ, повышение смертности	371	A.H. Tennøe и соавт., 2022 [45]

центном окрашивании тканей сердца обнаружена пятнистая экспрессия периостина при ССД, отсутствовавшая в контрольной группе. Связи между уровнем периостина и интерстициальным поражением легких, легочной гипертензией или другими сосудистыми осложнениями не выявлено. Таким образом, периостин может быть потенциальным маркером поражения сердца при ССД.

Сведения о биомаркерах, специфичных для кардиопатии, ассоциированной с ССД, малочисленны. Тем не менее известно, что цитокины способствуют развитию воспаления в миокарде. В единичных работах указано на взаимосвязь различных цитокинов с поражением сердца при ССД. Ряд исследований был посвящен интерлейкинам (ИЛ) и их возможному участию в развитии склеродермической кардиопатии. Так, ИЛ6 играет важную роль в патогенезе ССД, участвуя как в сосудистом повреждении, так и в развитии фиброза. В большинстве работ увеличение концентрации ИЛ6 при ССД ассоциировалось с ранней формой заболевания, повышением острофазовых показателей и интерстициальным поражением легких [33]. Однако R.A. Abdel-Magied и соавт. [34] дополнительно отметили отрицательную корреляцию

ИЛ6 с параметрами систолической функции ПЖ по данным ЭхоКГ. Z. Jurisic и соавт. [35] изучали взаимосвязь уровня ИЛ6 и отклонений на ЭхоКГ у 31 больного ССД с сохраненной ФВ ЛЖ и 32 здоровых доноров. Уровень ИЛ6 был повышен только у пациентов с ССД и коррелировал с диастолической дисфункцией ЛЖ и содержанием NT-proBNP. Результаты этих работ делают перспективным дальнейшее изучение роли ИЛ6 в развитии поражения сердца при ССД.

Интересные данные получены при исследовании и других ИЛ. Например, повышение концентрации ИЛ1β положительно коррелировало с увеличением скорости трикуспидальной регургитации, что обычно указывает на риск развития ЛАГ [36]. Повышенный уровень ИЛ17F был связан с показателем систолического давления в ПЖ по данным ЭхоКГ, что также может быть признаком ЛАГ [37]. Высокое содержание ИЛ17 в сыворотке крови ассоциировалось со снижением ФВ ЛЖ и увеличением риска смерти в течение 5 лет наблюдения [38]. Растворимый белок подавления онкогенности 2 (sST2), который является циркулирующим рецептором воспалительного цитокина ИЛ33, продемонстрировал высокое прогностическое значение при определении риска смерти у

пациентов с острой и хронической сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда [39]. У больных ССД было выявлено повышение уровня sST2 по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы, а также его ассоциация с развитием диастолической дисфункции ЛЖ и повышением давления в легочной артерии [40]. В ряде работ получены данные о взаимосвязи галектина 3 и фактора дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15, GDF15) с развитием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ при ССД [41–43]. М. Hromadka и соавт. [44] показали, что уровни галектина 3 и GDF15 были значительно выше в группе ССД, чем в контрольной группе ($p \geq 0,028$). При проведении МРТ сердца был выявлен очаговый и диффузный фиброз миокарда даже у бессимптомных пациентов, что положительно коррелировало с содержанием GDF15 и галектина 3. А.Н. Тенное и соавт. [45] обнаружили связь между ангиопоэтином 2 и систолической дисфункцией ЛЖ и ПЖ, а также повышением риска смерти. Остеопонтин, эндостатин и лиганд, связанный с фактором некроза опухоли, индуцирующий апоптоз (TRAIL), были ассоциированы с систолической дисфункцией ПЖ, а TRAIL – также с диастолической дисфункцией ЛЖ и риском смерти.

На сегодняшний день поражение сердца при ССД может длительно протекать без клинических симптомов, пока не появятся серьезные нарушения функции, что часто диагностируется уже на поздней стадии заболевания. Поиск биомаркеров, способных выявить пациентов с высоким риском развития сердечной дисфункции и осложнений, остается крайне актуальным. В использовании биомаркеров имеются

сложности и недостатки, так как сывороточные биомаркеры не всегда специфичны для конкретного типа клеток или тканей, для ряда биомаркеров отсутствуют стандарты сбора и обработки образцов крови, референсные значения, а клиническая значимость некоторых маркеров снижается из-за отсутствия проспективных исследований. В таблице представлена обобщенная информация о сывороточных биомаркерах, которые могут быть использованы для диагностики и прогнозирования поражения сердца при ССД.

С учетом накопленных данных биомаркерами, наиболее доступными в клинической практике и вносящими вклад в диагностику кардиопатии при ССД, остаются NT-проBNP и тропонины I и T. Однако их недостаточная специфичность делает еще более актуальными исследования, направленные на поиск новых биомаркеров, высокоспецифичных только для склеродермической кардиопатии. Многообещающими выглядят галектин 3, периостин и GDF15, ассоциированные с фиброзом миокарда, митральной регургитацией, систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ. ИЛ6 и ИЛ17, которые играют непосредственную роль в патогенезе заболевания, представляют интерес не только как потенциальные биомаркеры, но и как терапевтические мишени.

Таким образом, оценка сывороточных биомаркеров – важный неинвазивный метод диагностики первичного поражения сердца при ССД. Необходимы дальнейшие исследования для определения чувствительности и специфичности уже имеющихся и поиска новых маркеров, которые способны помочь в прогнозировании осложнений и выборе таргетной терапии в рамках персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct;390(10103):1685–1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
- Nadel A, Nadel M, Taborska N, et al. Heart involvement in patients with systemic sclerosis-what have we learned about it in the last 5 years. *Rheumatol Int*. 2024 Oct;44(10):1823–1836. doi:10.1007/s00296-024-05699-x.
- Agoston-Coldea L, Zlibut A, Revnic R, et al. Current advances in cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 May;25(10):3718–3736. doi:10.26355/eurrev_202105_25940.
- Bruni C, Buch MH, Furst DE, et al. Primary systemic sclerosis heart involvement: A systematic literature review and preliminary data-driven, consensus-based WSF/HFA definition. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb;7(1):24–32. doi:10.1177/23971983211053246.
- Krumm P, Mueller KA, Klingel K, et al. Cardiovascular magnetic resonance patterns of biopsy proven cardiac involvement in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Oct 21;18(1):70. doi:10.1186/s12968-016-0289-3.
- Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):218–21. doi:10.1136/ard.2008.103382.
- Bruni C, Buch MH, Djokovic A, et al. Consensus on the assessment of systemic sclerosis-associated primary heart involvement: World Scleroderma Foundation/Heart Failure Association guidance on screening, diagnosis, and follow-up assessment. *J Scleroderma Relat Disord*. 2023 Oct;8(3):169–182. doi:10.1177/23971983231163413.
- Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, et al. Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Diagnostic Tools and Evaluation Methods. *Cardiol Rev*. 2019 Mar/Apr;27(2):73–79. doi:10.1097/CRD.0000000000000221.
- Moore DF, Steen VD. Overall mortality. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):3–10. doi:10.1177/2397198320924873.
- Moysidou GS, Dara A, Arvanitaki A, et al. Understanding and managing cardiac involvement in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023 Mar;19(3):293–304. doi:10.1080/1744666X.2023.2171988.
- Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Dec;132(23):2865–2871. doi:10.1097/CM9.0000000000000535.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 30;72(18):2231–2264. doi:10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Hughes M, Lilleker JB, Herrick AL, Chinnoy H. Cardiac troponin testing in idiopathic inflammatory myopathies and systemic sclerosis-spectrum disorders: biomarkers to distinguish between primary cardiac involvement and low-grade skeletal muscle disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):795–8. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206812.
- Erlacher P, Lercher A, Falkensammer J, et al. Cardiac troponin and beta-type myosin heavy chain concentrations in patients with polymyositis or dermatomyositis. *Clin Chim Acta*. 2001 Apr;306(1–2):27–33. doi:10.1016/s0009-8981(01)00392-8.
- Dinser R, Frerix M, Meier FM, et al. Endo cardial and myocardial involvement in systemic sclerosis – is there a relevant inflammatory component? *Joint Bone Spine*. 2013 May;80(3):320–3. doi:10.1016/j.jbspin.2012.10.009.
- Vasta B, Flower V, Bucciarelli-Ducci C, et al. Abnormal cardiac enzymes in systemic sclerosis: a report of four patients and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2014 Mar;33(3):435–8. doi:10.1007/s10067-013-2405-1.
- Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Cardiac biomarkers in systemic sclerosis: contribution of high-sensitivity cardiac troponin in addition to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):1022–30. doi:10.1002/acr.22547.
- Nordin A, Svenungsson E, Björnedal L, et al. Troponin I and echocardiography in patients with systemic sclerosis and matched population controls. *Scand J Rheumatol*. 2017

- May;46(3):226-235. doi:10.1080/03009742.2016.1192217.
19. Paik JJ, Choi DY, Mukherjee M, et al. Troponin elevation independently associates with mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2022 Oct;40(10):1933-1940. doi:10.55563/clinexprheumatol/fytfmy.
20. Bosello S, De Luca G, Berardi G, et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: A prospective study. *Eur J Intern Med*. 2019 Feb;60:46-53. doi:10.1016/j.ejim.2018.10.013.
21. Jha M, Wang M, Steele R, et al. NT-proBNP, hs-cTnT, and CRP predict the risk of cardiopulmonary outcomes in systemic sclerosis: Findings from the Canadian Scleroderma Research Group. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb;7(1):62-70. doi:10.1177/23971983211040608.
22. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, et al. High sensitivity troponin might be a marker of subclinical scleroderma heart involvement: a preliminary study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017 July;2(3):183-187. doi:10.5301/jsrd.5000244.
23. Kudo A, Kii I. Periostin function in communication with extracellular matrices. *J Cell Commun Signal*. 2018 Mar;12(1):301-308. doi:10.1007/s12079-017-0422-6.
24. Kii I. Periostin Functions as a Scaffold for Assembly of Extracellular Proteins. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1132:23-32. doi:10.1007/978-981-13-6657-4_3.
25. Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K, et al. The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017 Mar 29;12(3):e0174547. doi:10.1371/journal.pone.0174547.
26. Okamoto M, Izuhara K, Ohta S, et al. Ability of Periostin as a New Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1132:79-87. doi:10.1007/978-981-13-6657-4_9.
27. Yamaguchi Y, Ono J, Masuoka M, et al. Serum periostin levels are correlated with progressive skin sclerosis in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):717-25. doi:10.1111/bjd.12117.
28. Yang L, Serada S, Fujimoto M, et al. Periostin facilitates skin sclerosis via PI3K/Akt dependent mechanism in a mouse model of scleroderma. *PLoS One*. 2012;7(7):e41994. doi:10.1371/journal.pone.0041994.
29. De Luca G, Campochiaro C, Franchini S, et al. FRI0444 Periostin in systemic sclerosis: serum levels and skin expression of a novel possible biomarker. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl 2):751. doi:10.1136/annrheumdis-2018-eular.5975.
30. Landry NM, Cohen S, Dixon IMC. Periostin in cardiovascular disease and development: a tale of two distinct roles. *Basic Res Cardiol*. 2017 Nov;113(1):1. doi:10.1007/s00395-017-0659-5.
31. Kanisicak O, Khalil H, Ivey MJ, et al. Genetic lineage tracing defines myofibroblast origin and function in the injured heart. *Nat Commun*. 2016 Jul; 7:12260. doi:10.1038/ncomms12260.
32. El-Adili F, Lui JK, Najem M, et al. Periostin overexpression in scleroderma cardiac tissue and its utility as a marker for disease complications. *Arthritis Res Ther*. 2022 Nov;24(1):251. doi:10.1186/s13075-022-02943-2.
33. Cardoneanu A, Burlui AM, Macovei LA, et al. Targeting Systemic Sclerosis from Pathogenic Mechanisms to Clinical Manifestations: Why IL-6? *Biomedicines*. 2022 Jan;10(2):318. doi:10.3390/biomedicines10020318.
34. Abdel-Magied RA, Kamel SR, Said AF, et al. Serum interleukin-6 in systemic sclerosis and its correlation with disease parameters and cardiopulmonary involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016 Dec;33(4):321-330.
35. Jurisic Z, Martinovic-Kaliterna D, Marasovic-Krstulovic D, et al. Relationship between interleukin-6 and cardiac involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jul;52(7):1298-302. doi:10.1093/rheumatology/ket131.
36. Lin E, Vincent FB, Sahhar J, et al. Analysis of serum interleukin (IL)-1, IL-1 and IL-18 in patients with systemic sclerosis. *Clin Transl Immunology*. 2019 Apr;8(4):e1045. doi:10.1002/cti.1045.
37. Fukayama M, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Interleukin (IL)-17F and IL-17E are related to fibrosis and vasculopathy in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2020 Nov; 47(11):1287-1292. doi:10.1111/1346-8138.15508.
38. Kosalka-Węgiel J, Licholai S, Pacholczak-Madej R, et al. Serum IL-17 and TNF as prognostic biomarkers in systemic sclerosis patients: a prospective study. *Rheumatol Int*. 2024 Jan; 44(1):119-128. doi:10.1007/s00296-023-05499-9.
39. Bayes-Genis A, Zhang Y, Ky B. ST2 and patient prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015 Apr;115(7 Suppl):64B-9B. doi:10.1016/j.amjcard.2015.01.043.
40. Iannazzo F, Pellicano C, Colalillo A, et al. Interleukin-33 and soluble suppression of tumorigenicity 2 in scleroderma cardiac involvement. *Clin Exp Med*. 2023 Jul; 23(3):897-903. doi:10.1007/s10238-022-00864-7.
41. Vertes V, Porpaczy A, Nogradi B, et al. Galectin-3 and ST2: associations to the echocardiographic markers of the myocardial mechanics in systemic sclerosis – a pilot study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2022 Jan 18; 20(1):1. doi:10.1186/s12947-022-00272-7.
42. Karadag DT, Sahin T, Tekeoglu S, et al. Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clin Rheumatol*. 2020 Jan; 39(1):37-48. doi:10.1007/s10067-019-04604-3.
43. Gieszczyk K, Sikora-Puz A, Mizia M, et al. GDF15 and TGFB1 in patients with SSc and early remodeling of the cardiovascular system. *Eur Heart J*. 2013 Aug; 34(Suppl 1):P2437. doi:10.1093/eurheartj/ehs308.P2437.
44. Hromadka M, Seidlerova J, Suchy D, et al. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance in systemic sclerosis patients – Relationship with biochemical and echocardiography parameters. *Int J Cardiol*. 2017 Dec 15; 249:448-453. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.072.
45. Tennøe AH, Murbræch K, Didriksen H, et al. Serum markers of cardiac complications in a systemic sclerosis cohort. *Sci Rep*. 2022 Mar 18;12(1):4661. doi:10.1038/s41598-022-08815-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.07.2025/10.12.2025/15.12.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной 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 study was conducted as part of a research project, state assignment PK 125020501434-1.

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

Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>

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

Конева О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3650-7658>

Овсянникова О.Б. <https://orcid.org/0000-0003-2667-4284>

Оценка бремени смертности при системной склеродермии для Российской Федерации: результаты систематического обзора и метарегрессионного анализа

Сапожников К.В.¹, Ананьева Л.П.², Лиля А.М.^{2,3}, Гарзанова Л.А.², Саблева Н.А.⁴, Катилова К.А.⁴, Лазарев А.А.⁵, Толкачева Д.Г.⁴

¹ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 115522, Москва,

Каширское шоссе, 34А; ³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 119571, Москва, просп. Вернадского, 82; ⁵Россия, 193232, Санкт-Петербург, просп. Большевиков, 22, корп. 1А

Цель исследования – разработка популяционной модели смертности пациентов с системной склеродермией (ССД) и оценка бремени заболевания (показателей смертности) для Российской Федерации.

Материал и методы. Проведен систематический поиск литературы в базах данных PubMed и Embase. Отобрано 11 исследований реальной клинической практики. Анализ данных выполнен в среде R v.4.3.0 с использованием модели метаанализа со случайными эффектами и метарегрессионного анализа. В качестве ковариат выбраны доля пациентов с диффузной формой заболевания и доля пациентов с интерстициальным поражением легких. Для прогнозирования показателей для Российской Федерации приняты значения доли больных 40 и 60% соответственно. Оценка риска систематической ошибки проведена с помощью инструментария ROBINS-Iv2.

Результаты и обсуждение. По итогам метарегрессионного анализа с бивариантным подходом смертность при ССД в России оценена в 26,1 случая на 1000 пациентов в год (95% доверительный интервал, ДИ 17,3–39,3). Стандартизированное отношение смертности составило 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5), что означает превышение риска смерти в 4,2 раза по сравнению с общей популяцией. Полученные значения согласуются с международными данными и подтверждают определяющую роль диффузной формы и поражения легких в формировании смертности.

Заключение. ССД в России является заболеванием с высоким риском преждевременной смертности. Разработанная метарегрессионная модель позволяет получить валидные предварительные оценки бремени болезни в условиях отсутствия национального регистра. Полученные результаты подчеркивают необходимость ранней диагностики поражения легких, стандартизации скрининга и создания национального регистра для мониторинга течения заболевания и эффективности терапии.

Ключевые слова: системная склеродермия; бремя болезни; метарегрессия; интерстициальное поражение легких; стандартизированное отношение смертности; эпидемиология.

Контакты: Кирилл Викторович Сапожников; marinheira@rambler.ru

Для цитирования: Сапожников КВ, Ананьева ЛП, Лиля АМ, Гарзанова ЛА, Саблева НА, Катилова КА, Лазарев АА, Толкачева ДГ. Оценка бремени смертности при системной склеродермии для Российской Федерации: результаты систематического обзора и метарегрессионного анализа. Современная ревматология. 2026;20(3):12–20. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-12-20>

Assessment of the mortality burden of systemic sclerosis in the Russian Federation: results of a systematic review and meta-regression analysis

Sapozhnikov K.V.¹, Ananyeva L.P.², Lila A.M.^{2,3}, Garzanova L.A.², Sableva N.A.⁴, Katilova K.A.⁴, Lazarev A.A.⁵, Tolkacheva D.G.⁴

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow; ⁵Prof. M.A. Bonch-Bruевич Saint Petersburg State University of Telecommunications, Saint Petersburg

¹6, Academician Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴82, Vernadskogo Avenue, Moscow 119571, Russia; ⁵22, Bolshevnikov Avenue, Build. 1A, Saint Petersburg 193232, Russia

Objective: to develop a population-based mortality model for patients with systemic sclerosis (SSc) and to assess the disease burden (mortality indicators) for the Russian Federation.

Material and methods. A systematic review was conducted in the PubMed and Embase databases. Eleven real-world clinical practice studies were selected. Data analysis was performed in R v.4.3.0 using a random-effects meta-analysis model and meta-regression analysis. Covariates included the proportion of patients with diffuse disease and the proportion of patients with interstitial lung disease. For forecasting indicators for the Russian Federation, the proportions of patients were assumed to be 40% and 60%, respectively. Risk of bias was assessed using the ROBINS-Iv2 tool.

Results and discussion. Based on bivariate meta-regression analysis, SSc mortality in Russia was estimated at 26.1 deaths per 1000 patient-years (95% confidence interval, CI 17.3–39.3). The standardized mortality ratio was 4.2 (95% CI 2.6–6.5), indicating a 4.2-fold higher risk of death compared with the general population. The obtained estimates are consistent with international data and confirm the determining role of diffuse disease and lung involvement in shaping mortality.

Conclusion. SSc in Russia is associated with a high risk of premature mortality. The developed meta-regression model provides valid preliminary estimates of disease burden in the absence of a national registry. The results emphasize the need for early detection of lung involvement, standardized screening, and establishment of a national registry to monitor disease course and treatment effectiveness.

Keywords: systemic sclerosis; disease burden; meta-regression; interstitial lung disease; standardized mortality ratio; epidemiology.

Contact: Kirill Viktorovich Sapozhnikov; marinheira@rambler.ru

For citation: Sapozhnikov KV, Ananyeva LP, Lila AM, Garzanova LA, Sableva NA, Katilova KA, Lazarev AA, Tolkacheva DG. Assessment of the mortality burden of systemic sclerosis in the Russian Federation: results of a systematic review and meta-regression analysis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):12–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-12-20>

Системная склеродермия (ССД) – мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов, ограниченным числом патогенетических методов лечения и высоким риском ранней инвалидизации и смерти. Современные крупные систематические обзоры указывают на глобальную годовую заболеваемость около 1,1–1,9 на 100 тыс. в год (обобщенная оценка ~1,4/100 тыс.). Ориентировочная величина новых случаев в мире составляет 1,1–1,3×10⁵ в год [1]. Региональные различия значительны и обусловлены методологией исследований, используемыми диагностическими критериями и доступностью диагностики. Данный вопрос применительно к Российской Федерации не изучался.

Смертность при ССД остается высокой по сравнению с таковой в общей популяции и при других ревматических заболеваниях; основные непосредственные причины летальных исходов – интерстициальное поражение легких (ИПЛ) и легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), при этом сочетанное вовлечение легких и ЛАГ определяет худший прогноз и наиболее высокую летальность. Международный эпидемиологический анализ смертности за 2001–2023 гг. выявил более 85 тыс. зарегистрированных случаев смерти, ассоциированных с ССД, с тенденцией к снижению возраст-стандартизированных показателей смертности, но с ростом общих показателей в связи с демографическими изменениями [2]. Типичные оценки пятилетней выживаемости составляют 72–75%, а десятилетней – 62–63%. Ранняя быстрая потеря объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и прогрессивное снижение показателей функции внешнего дыхания (ФВД) являются мощными независимыми предикторами смертности [3].

К индивидуальным предикторам худшего исхода относятся: мужской пол, пожилой возраст, быстрое прогрессирование потери ФЖЕЛ, выраженное ИПЛ, наличие ЛАГ и

раннее развитие осложнений, включая склеродермический почечный криз (СПК). На популяционном уровне ключевыми переменными, определяющими бремя смертности при ССД, являются доля больных с диффузной формой и доля больных с поражением легких (ИПЛ и/или ЛАГ); эти характеристики коррелируют с частотой органной недостаточности и смертностью и поэтому необходимы для прогнозирования бремени заболевания на национальном уровне [1, 3].

Оценка эпидемиологических показателей и возрастной структуры продемонстрировала, что ССД поражает преимущественно лиц женского пола и трудоспособного возраста; у женщин пик заболеваемости приходится на 30–50 лет. Вследствие ранней инвалидизации и снижения трудоспособности болезнь вызывает значительные потери продуктивной жизни: в когортах пациентов отмечаются высокий уровень увольнений и ухода с рынка труда, средний возраст вынужденной утраты занятости составляет около 44 лет, а суммарная продолжительность утраченной занятости у отдельных пациентов исчисляется десятками лет. Экономическое бремя ССД включает значительные прямые медицинские расходы и существенную долю косвенных затрат (утраченная продуктивность); в странах с доступными данными совокупные национальные расходы могут достигать сотен миллионов евро в год. Для России прямые оценки экономических потерь и снижения валового внутреннего продукта (ВВП), ассоциированных с ССД, на уровне популяции не публиковались, что лишает здравоохранение инструментов для планирования ресурсов и раннего вмешательства [4, 5].

Терапия при ССД носит комплексный характер с учетом доминирующих проявлений и направлена на замедление прогрессирования фиброза, контроль воспаления, предупреждение сосудистых осложнений и поддержание качества жизни и трудоспособности. При ССД и связанном с ней ИПЛ доказана эффективность иммуносупрессантов (циклофосфамид, микофенолата мофетил) и антифибротических

препаратов (нинтеданиб); при этом в современных рандомизированных клинических исследованиях показано, что терапия нинтеданибом замедляет снижение ФЖЕЛ. Биологические агенты (ритуксимаб, тоцилизумаб и др.) и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток используются у отдельных, тщательно отобранных категорий пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием. Для терапии сосудистых осложнений (синдром Рейно, дигитальные язвы) и ЛАГ применяются стандартные группы препаратов – блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 и др. Соблюдение оптимального соотношения пользы и риска терапии в каждом клиническом случае требует мультидисциплинарного подхода и персонализации лечения [6–8].

Несмотря на наличие многочисленных исследований, посвященных клиническим проявлениям, причинам смерти и факторам прогноза при ССД в различных популяциях, систематические популяционные оценки смертности и экономического бремени для Российской Федерации отсутствуют в официальной статистической отчетности, в которой ССД входит в объединенную группу «системные поражения соединительной ткани» в XIII классе МКБ-10. Это затрудняет формализацию национальных показателей летальности, определение уровня утраты трудоспособности в масштабах страны и расчет влияния ССД на ВВП и показатель DALY (Disability-Adjusted Life Years – годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности). При этом известно, что раннее выявление ИПЛ и ЛАГ, адекватная модификация терапии способствуют сохранению функции легких и трудоспособности [3, 5]. С учетом этого для оценки выживаемости, а также прямых и косвенных затрат целесообразным является создание стандартизированного реестра ССД [2, 8, 9].

Вместе с тем в качестве предварительной оценки бремени ССД в России может быть использована популяционная модель связи основных предикторов летального исхода – распространенности диффузной формы заболевания и вовлечения легких – с адаптацией для российских реалий. Такой моделью может выступать метарегрессия – расширение метаанализа, которое количественно связывает различия в результирующих эффектах между исследованиями с их популяционными или методологическими характеристиками. Практически для ССД это значит, что из опубликованных исследований извлекается общая и стандартизированная смертность со стандартными ошибками, а в качестве ковариат включаются доли диффузной формы (% ДФ) и поражения легких (% ИПЛ) в популяции. В модели зависимая переменная представлена логарифмом смертности, а коэффициенты при % ДФ или % ИПЛ показывают, во сколько раз (в относительных величинах) изменяется смертность при изменении доли соответствующего фенотипа. На выходе метарегрессия дает интерпретируемую количественную связь и позволяет спрогнозировать ожидаемую смертность для России при заданных значениях % ДФ и % ИПЛ. Подобный подход был применен в аналогичных работах [1, 10].

Цель исследования – разработка популяционной модели смертности пациентов с ССД и оценка бремени заболевания для Российской Федерации.

Материал и методы. Систематический поиск проведен на основании стратегии поиска от 14.05.2025 (*Приложение 1*)¹ в медицинских базах данных PubMed и Embase. Полученные в результате поиска данные (выгрузка данных) включали характеристики пациентов и особенности дизайна исследований, по которым оценивалась клиническая и методологическая гетерогенность, а также основные исходы – общая смертность (crude mortality rate, CMR)² и стандартизированное отношение смертности (standardized mortality ratio, SMR). SMR рассчитывалось как отношение наблюдаемых смертей к ожидаемым: $SMR = O/E$. Стандартная ошибка (SE) SMR определялась как $1/\sqrt{O}$, где O – число наблюдаемых смертей. CMR рассчитывалась как отношение числа смертей к сумме пациенто-лет наблюдения: $CMR = \text{deaths} / \text{person-years}$. Стандартная ошибка CMR вычислялась по формуле:

$$SE(CMR) = \sqrt{[CMR \times (1 - CMR) / \text{person-years}]}$$

В случаях, когда SMR приводилось отдельно для мужчин и женщин, итоговое SMR для всей когорты получали как взвешенное по долям полов среднее.

Оценка риска систематической ошибки (PCO) проведена с помощью инструментария ROBINS-Iv2 [11].

Систематический поиск, выгрузку данных и оценку PCO выполняли два исследователя независимо друг от друга с последующей синхронизацией результатов. Для разрешения разногласий привлекался третий исследователь.

Статистический анализ данных проведен в среде R v.4.3.0 и включал оценку статистической гетерогенности и оценку публикационного смещения с помощью теста Эггера. Для классического метаанализа были выбраны модели со случайными эффектами (эстиматор Хантера–Шмидта с коррекцией на малый размер выборок). Также выполнен анализ чувствительности методом leave-one-out.

Оценка роли поражения внутренних органов проведена с использованием метарегрессионного анализа. Ковариатами выступили доля пациентов с диффузным поражением кожи и доля пациентов с ИПЛ. Предсказание значений CMR и SMR для России моделировалось при долях пациентов с диффузной формой и поражением легких, равных 40 и 60% соответственно [12, 13]. В метарегрессии использованы два подхода: одномерный и бивариантный. В последнем принято допущение о мере связи между исходами $\rho=0,7$ [14].

Результаты. По итогам систематического поиска отобрано 11 исследований реальной клинической практики (*Приложения 2, 3*) на английском языке [15–25].

Включенные исследования демонстрируют высокую методологическую гетерогенность: годы набора пациентов варьируются от середины XX в. до начала 2000 х годов, размеры когорт – от нескольких десятков до >1000 пациентов [число субъектов $\approx 21-1012$; пациенто-лет (patient-years, PY) $\approx 481,8-12\,890,4$], а типы выборок включают реестры и выборки госпитальных и специализированных центров. Минимальный период наблюдения за пациентами с ССД составил 10 лет (3 исследования) [18, 24, 25], максимальный – 40 лет (1 исследование) [19], в остальных исследованиях оценивалась конечная точка эффективности (выживаемость) в период от 14 до 30 лет (6 исследований) [15–17, 19, 21–23]. В 6 иссле-

¹Приложения 1–8 представлены на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

²В русскоязычной литературе эквивалент CMR – общий коэффициент смертности (ОКС).

дованиях применялась сопутствующая терапия ССД [15–17, 19, 23, 24], в 5 исследованиях информация о терапии отсутствует [18, 20–22, 25].

Суммарное количество участников в отобранных исследованиях – 4003, среднее количество участников в одном исследовании – 364. Минимальное количество участников – 79 (в работе С.Р. Simeon и соавт. [16]), максимальное – 1012 (С. Ferri и соавт. [17]). В когортах, включенных в исследования, наблюдается существенная клиническая гетерогенность: доля женщин составляет 66–92%, средний возраст – чаще 45–50 лет, встречаются возрастные подгруппы старше 65 лет. В среднем длительность заболевания достигает 7 лет, минимальная длительность представлена в исследовании С.Р. Simeon и соавт. [16] – 4,5 года, максимальная – в исследовании L. Scussel-Lonzetti и соавт. [18] – 9,3 года (для женщин). Общее количество пациентов с лимитированной формой ССД составляет 1468, с диффузной формой – 623. Доля диффузной формы по подгруппам колеблется примерно от 3 до 76%, вовлечение легких – от 25 до >80% в отдельных когортах. Данные об антителах, длительности болезни и возрасте дебюта либо неполные, либо отсутствуют в ряде исследований. Подробное описание характеристики популяций пациентов в отобранных работах приведено в *Приложении 4*.

Подготовка данных к анализу и экстракция основных исходов включали ряд мероприятий, связанных с недостаточным и неоднородным репортированием описания популяций и результатов исследований. Выгруженные исходы представлены в *Приложении 5*.

Обработка и реконструкция показателей длительности наблюдения (follow-up, FU) проведена следующим образом. Если в публикации указывался только средний FU по группе, общий суммарный FU (PY) вычислялся как средний FU × число пациентов в соответствующей группе. Если FU приводился по подгруппам (например, по формам болезни), суммарный PY представлен как сумма PY по подгруппам. Такая процедура применялась для исследований С. Ferri и соавт. [17], А.А. Geirsson и соавт. [19], С. Perez-Vocanegra и соавт. [20], R. Hesselstrand и соавт. [21]. В случаях отсутствия явного значения FU, но при наличии кривой выживаемости Каплана–Мейера, проводилась реконструкция индивидуальных данных методом Р. Guyot и соавт. [26] с последующим расчетом суммарного PY (применено к данным L. Scussel-Lonzetti и соавт. [18]). Для ретроспективных исследований при отсутствии такового FU считался равным средней длительности болезни на момент окончания наблюдения; в работе Р. Hissaria и соавт. [22] использовалось значение средней длительности болезни на момент смерти.

Корректировка распределения подтипов формы ССД в исследовании С. Ferri и соавт. [17] проведена по правилу:

$$\text{limited} = \text{limited} + \text{intermediate} \times 0,95; \text{diffuse} = \text{diffuse} + \text{intermediate} \times 0,05.$$

Данное приближение основано на результатах работы S. Jacobsen и соавт. [23], в которой пациенты с ССД были распределены в группы в зависимости от лимитированной или диффузной формы, а также от поражения сегмента тела (пальцы, конечности, туловище). С.А. Zarafonitis и соавт. [24] сделали допущение, что у всех пациентов была лимитированная форма заболевания.

Средний год исследования (mid cohort year) рассчитывался как среднее арифметическое между годом начала и годом окончания набора/наблюдения в исследовании:

$$\text{mid_cohort} = (\text{year_start} + \text{year_end}) / 2.$$

При выгрузке данных выявлено, что в работах С. Bryan и соавт. [25], R. Hesselstrand и соавт. [21], А.А. Geirsson и соавт. [19] есть упоминание о некоей доле пациентов с поражением легких на старте исследования (легочный фиброз и т. д.), однако сами доли в статьях не приведены. Для замещения недостающих значений процента вовлечения легких использован метаанализ М. Elhai и соавт. [27] (как источник данных и как модельный каркас для предсказания отсутствующих значений). Модель строилась как метарегрессия со смешанными эффектами. Фиксированными эффектами были % смертей от легочной причины и PY FU; случайным эффектом – страна проведения исследования. На основании указанной модели получены предсказания для отсутствующих значений % вовлечения легких. Далее в работе R. Hesselstrand и соавт. [21] пациенты с поражением легких были распределены в группы – с лимитированной и диффузной формами ССД в соответствии с их размером.

Оценка риска систематической ошибки (СО) 11 нерандомизированных исследований с использованием инструмента ROBINS-I (*Приложение 6*) выявила умеренный или серьезный риск в каждой работе. Пять исследований получили общую оценку «серьезный риск» [17, 19, 20–22], шесть – «умеренный риск» [15, 16, 18, 23–25]; ни одно из исследований не было оценено как имеющее низкий риск СО. Наиболее проблемным доменом во всех исследованиях оказалась СО вследствие вмешивающихся факторов. В исследованиях С. Perez-Vocanegra и соавт. [20] и А.А. Geirsson и соавт. [19] не применялся многофакторный анализ, что не позволяет разграничить независимые вклады возраста, формы ССД и органного поражения. R. Hesselstrand и соавт. [21] при изучении биомаркера тромбоспондина 5 ограничились поправкой только на возраст без учета формы ССД и тяжести кожного фиброза. Серьезным ограничением работы С. Ferri и соавт. [17] стал высокий риск СО вследствие отклонения от запланированных вмешательств: объединение данных трех центров за 44 года (1955–1999) охватывает принципиально разные эпохи лечения ССД, при этом период наблюдения не был включен в аналитическую модель. Существенной проблемой исследования Р. Hissaria и соавт. [22] стала неполнота данных. Сведения о поражении желудочно-кишечного тракта и сердца были неполными и исключены из анализа. Изучение аутоантител проведено лишь у 47% пациентов, а капилляроскопия – у 16%, что ограничивает надежность выводов о серологических предикторах выживаемости.

Риск СО при включении пациентов в исследование был умеренным в большинстве работ. Домены классификации вмешательств, измерения исходов и выбора представленного результата продемонстрировали преимущественно низкий риск во всех исследованиях, что объясняется объективностью исхода (смерть верифицировалась по государственному реестрам) и использованием классификационных критериев ССД.

Метаанализ проведен в режиме модели со случайными эффектами (эстиматор Хантера–Шмидта с коррекцией на малый размер выборок). На рис. 1 представлены диаграммы публикационного смещения, на рис. 2–3 – форест-плоты метаанализа с оценкой гетерогенности.

Как видно из рис. 1–3, выявлены умеренное публика-

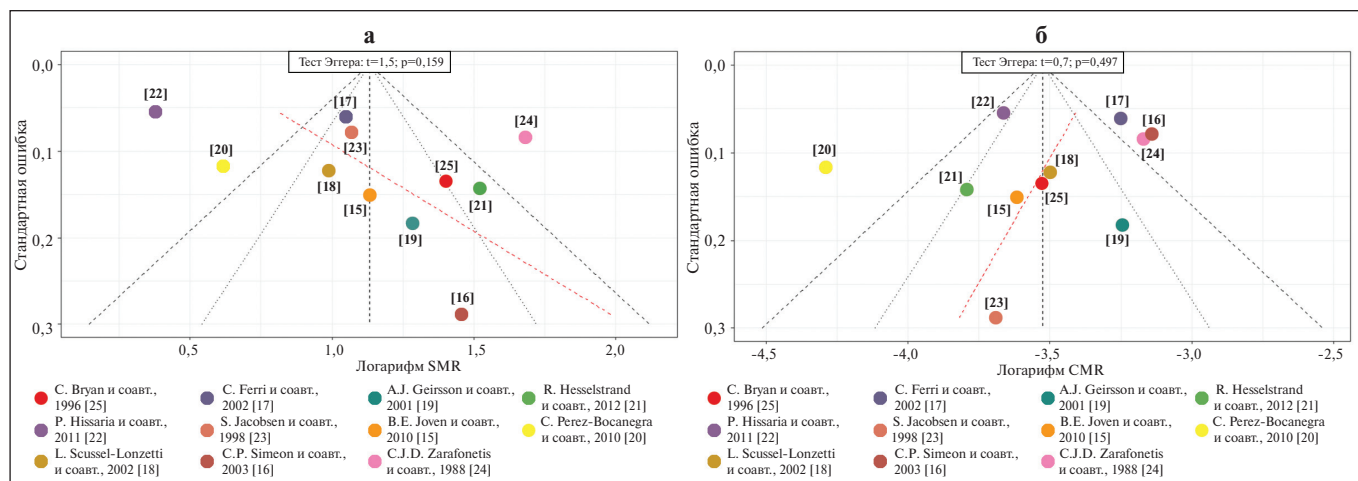


Рис. 1. Оценка публикационного смещения: а – SMR; б – CMR³
Fig. 1. Assessment of publication bias: a – SMR (standardized mortality ratio); б – CMR (crude mortality rate)

ционное смещение и выраженная статистическая гетерогенность для обоих исходов.

По результатам метарегрессионного анализа получены оценки CMR и SMR для России (табл. 1). Результаты анализа чувствительности приведены в *Приложении 8*.

С учетом того, что бивариантный подход является более мощным, он использован в качестве основного результата. Таким образом, смертность на фоне ССД в России оценивается как 26,1 (95% доверительный интервал, ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год, что в 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5) раза больше общепопуляционной смертности.

Результат анализа чувствительности методом leave-one-out представлен в *Приложении 7*. По данным этого анализа, не выявлено исследований, создающих существенные искажения итоговых (пулированных) результатов для обоих исходов: при поочередном исключении каждого исследования SMR колеблется от 2,9 до 3,3, а годовая CMR – от 28 до 32 на 1000 пациентов. Это указывает на устойчивость центрального вывода о значительном повышении смертности при ССД (приблизительно трехкратное превышение риска по SMR и ~2,8–3,2% годовой смертности), а также на то, что нет единственного исследования, резко меняющего точечную оценку. Наибольшее снижение гетерогенности (I²) для SMR (до 87,6%) наблюдается при исключении данных P. Hissaria и соавт. [22], что говорит о вкладе этой когорты в общую вариабельность. Для годовой CMR наиболее заметное изменение I² (до 83,7%) и повышение точечной оценки происходит при исключении результатов, полученных P. Perez-Bocanegra и соавт. [20], что отражает клинические и демографические особенности этой когорты (21% пожилых пациентов, 73,8% пациентов с поражением легких) и ее относительно большой вес по сравнению с таковым в других исследованиях. В большинстве вариантов показатель I² остается очень высоким (>85–90%), что свидетельствует о реальной и существенной межисследовательской гетерогенности, а не о влиянии единичного выброса.

Анализ чувствительности выявил критические источники неопределенности. Отказ от реконструкции FU привел к росту оценок CMR и SMR и расширению доверительных

интервалов: 29,5 (95% ДИ 14,1–61,6) и 5,8 (95% ДИ 3,0–11,3) соответственно, что свидетельствует о высокой чувствительности оценок к способу расчета суммарных РУ и подтверждает, что репортирование FU является одним из ключевых требований для надежной оценки смертности. Исключение импутации доли вовлечения легких также привело к существенному увеличению неопределенности и смещению точечных оценок, что подчеркивает зависимость вывода от предположений об отсутствующих данных: использование внешней модели [27] для предсказания пропущенных значений облегчает включение большего числа исследований, но вводит модельную зависимость и потенциальный источник СО. Чувствительность к исключению отдельных исследований была в целом умеренной: удаление работ с наиболее крупным вкладом (С. Ferri и соавт. [17] и P. Hissaria и соавт. [22]) изменяло оценки в пределах доверительного интервала основной модели. В совокупности результаты указывают на устойчивое направление эффекта (повышенная летальность при большей доле тяжелых фенотипов), но с выраженной зависимостью величины и неопределенности от методики восстановления FU и стратегии обращения с пропущенными ковариатами.

Ограничения исследования и обсуждение результатов. Полученные в настоящем исследовании оценки смертности при ССД для Российской Федерации составляют 26,1 (95% ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год и SMR – 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5), что в целом соответствует международным представлениям о высокой летальности при ССД и укладывается в диапазон опубликованных оценок для крупных когорт и метаанализов. В систематическом обзоре и метаанализе французской группы обобщенное SMR для ССД составило 3,45, а в собственной французской мультицентровой когорте – 5,73, что демонстрирует широкий, но клинически правдоподобный диапазон оценок в зависимости от дизайна исследования, структуры выборки и периода наблюдения [27]. Таким образом, рассчитанное нами значение SMR 4,2 находится между этими величинами и не противоречит современным данным. В дополнение следует отметить, что, согласно результатам исследований крупных международных

³Цветные рисунки к этой статье см. на сайте: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

когорт, смертность при ССД определяется в основном кардиопульмональными осложнениями, прежде всего степенью распространения фиброза легких и наличием ЛАГ, а также в меньшей степени поражением сердца и СПК [28–30]. Это хорошо согласуется с выбранной нами структурой метарегрессии, в которой доли пациентов с поражением легких и диффузной формой заболевания использовались как основные популяционные предикторы смертности.

При этом прямое сопоставление с российскими публикациями ограничено отсутствием национальных эпидемиологических исследований. Имеющиеся единичные российские работы посвящены главным образом структуре поражения органов, качеству жизни, маршрутизации пациентов и прогрессированию ИПЛ, а не прямой оценке популяционной смертности [31, 32]. Есть единичные публикации, в которых отмечалась выживаемость в разные периоды времени и в зависимости от исходной тяжести течения заболевания и проводимой терапии. Например, в исследовании Н.Г. Гусевой [33] проанализирована выживаемость через 5, 10 и 15 лет после начала болезни у 262 пациентов, лечившихся в Институте ревматологии в 1960–1980 гг., и показано в значительной мере естественное течение ССД. Так, неблагоприятный исход отмечался при остром течении ССД (2/3 пациентов погибли в первые 2 года болезни), а при хроническом течении 5-летняя выживаемость составила 93%, 10-летняя – 87%, 15-летняя – 85%, за исключением больных с ЛАГ [33]. В работе Л.А. Гарзановой и соавт. [34] у 151 пациента с ССД, включенного в исследование с 2008 по 2020 г., оценивалась переносимость терапии ритуксимабом и выживаемость за период 5,6±2,6 года. За все время наблюдения зафиксировано 17 (11%) летальных исходов (2/100 пациенто-лет; 95% ДИ 1,3–3,2). Отмечено, что в большинстве случаев больные умерли от прогрессирования недостаточности функций жизненно важных органов, возникшей до начала лечения ритуксимабом. Однако эти данные необходимо трактовать с учетом характеристики исследуемой группы пациентов: преобладание диффузной формы и ИПЛ с исходно тяжелым снижением диффузионной способности легких, высокая активность заболевания и ряд других висцеритов (поражение сердца и почек), что подразумевает исходно плохой прогноз. Тем не менее эти работы дают лишь общее представление о смертности от ССД в России.

Таким образом, отсутствие выра-

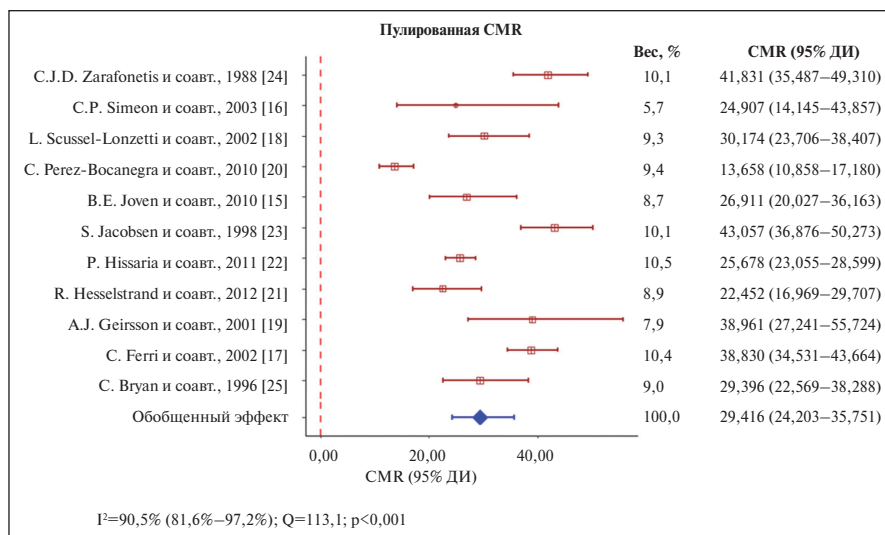


Рис. 2. Форест-плот с оценкой статистической гетерогенности для SMR, смертей на 1000 пациентов

Fig. 2. Forest plot with assessment of statistical heterogeneity for SMR, deaths per 1000 patients

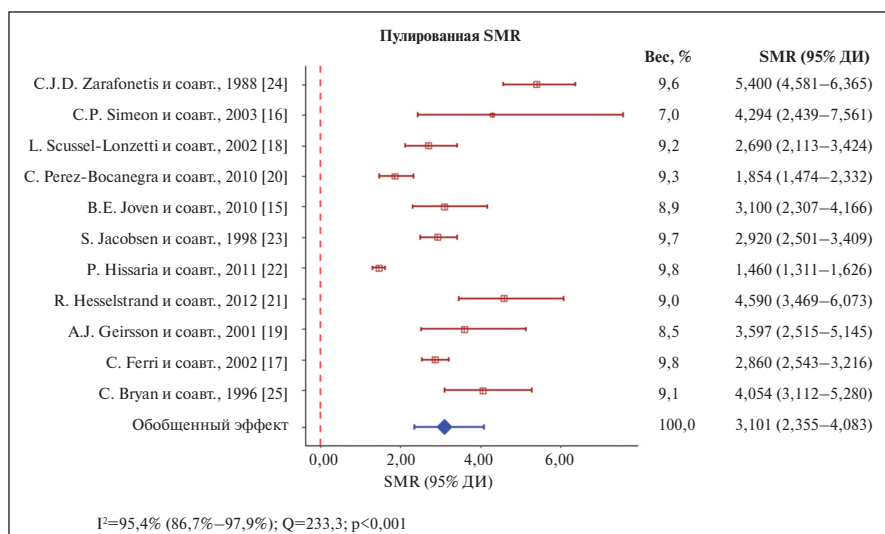


Рис. 3. Форест-плот с оценкой статистической гетерогенности для SMR

Fig. 3. Forest plot with assessment of statistical heterogeneity for SMR

женных расхождений между нашей модельной оценкой и оценками, полученными при изучении зарубежных когорт, следует рассматривать скорее как косвенный признак ее клинической правдоподобности, чем как полную верификацию на российских данных.

С учетом полученной оценки смертности и преобладания летальных сердечно-легочных осложнений необходимо пересмотреть взгляд на ограниченную социальную значимость

Таблица 1. Оценки CMR и SMR для России, 95% ДИ
Table 1. CMR and SMR estimates for Russia, 95% CI

Показатель	Одномерный подход	Бивариантный подход
Годовая CMR на 1000 пациентов	26,0 (17,2–39,2)	26,1 (17,3–39,3)
SMR	4,2 (2,6–6,5)	4,2 (2,6–6,5)

ССД. Очевидно, что подходы к курации больных ССД требуют системного улучшения ранней диагностики, скрининга ИПЛ и легочной гипертензии, своевременного начала патогенетически обоснованной терапии и стандартизации маршрутизации пациентов.

Несмотря на валидность и клиническую интерпретируемость построенной модели, создание стандартизированной базы данных представляется перспективным и полезным. Модель метарегрессии даже при клинически адекватном прогнозе по определению ограничена агрегированным характером данных и не заменяет индивидуальный анализ течения заболевания, причин смерти, времени до события и ответа на терапию. Для понимания того, какой должна быть такая база, целесообразно ориентироваться на уже существующие международные платформы. Наиболее значимой является EUSTAR – крупнейшая международная база данных по ССД, включающая стандартизированный минимальный набор данных и позволяющая анализировать смертность, прогрессирование поражения органов-мишеней и факторы риска неблагоприятного исхода. В анализ смертности EUSTAR было включено более 11 тыс. пациентов, а медиана наблюдения составила 2,3 года [27, 35]. Существенное преимущество EUSTAR состоит в систематическом сборе широкого спектра характеристик заболевания, что позволяет не только описывать когорту, но и строить прогностические модели. Более поздние работы, основанные на данных базы EUSTAR, демонстрируют возможность анализа отдельных фенотипов ССД, траекторий поражения органов и исходов на больших выборках при проспективном наблюдении [36–41].

Испанский регистр RESCLE представляет собой национальную многоцентровую когорту, созданную для оценки выживаемости, причин смерти и прогностических факторов; он охватывает 14 центров, а его анализ показал независимую прогностическую роль возраста дебюта, фенотипа заболевания, наличия ИПЛ и/или ЛАГ и СПК [42]. Его ключевая ценность заключается в том, что он отражает именно национальные, а не интернациональные особенности оказания помощи и тем самым позволяет оценивать смертность и факторы риска применительно к одной системе здравоохранения.

Французская мультицентровая когорта включала 625 пациентов, наблюдавшихся с 2000 по 2013 г. с последующим сбором информации до 2016 г.; она предоставила одни из наиболее детальных данных о выживаемости, SMR и прогностических факторах, включая возраст, фенотип ССД, наличие СПК, ЛАГ, показатели ФВД у пациента [28].

Таким образом, каждый из существующих регистров демонстрирует, что наибольшую ценность имеют не просто учетные базы, а стандартизированные клинические платформы, позволяющие одновременно фиксировать фенотип болезни, тяжесть поражения внутренних органов, маршрутизацию, лечение и весь комплекс медицинских и социальных исходов.

В качестве российского примера можно привести реестр детей с ревматическими заболеваниями на базе специализированного центра Морозовской больницы г. Москвы, в который на 2025 г. было включено 67 пациентов с ССД. Создание этого реестра позволило выявить недостатки нормативно-правовой базы по регулированию льготного лекарственного обеспечения больных ССД и предложить ряд мероприятий для их устранения [42].

Логичным следующим шагом в изучении проблемы могла бы быть не только ее валидация на российских данных, но и институционализация системного сбора информации. Создание регионального или (в идеале) национального регистра, структурированного по образцу международных платформ и адаптированного к российской клинической практике, даст возможность максимально полно проследить весь путь пациента – от дебюта заболевания и диагностики до выбора терапии, мониторинга осложнений и исходов – и тем самым обеспечить реальное улучшение качества оказания медицинской помощи больным ССД в России.

Проведенное исследование не лишено некоторых ограничений. Агрегированная (study-level) метарегрессия имеет ряд слабых сторон, существенно влияющих на интерпретацию результатов. Во-первых, экологическое искажение (ecological bias): ассоциации на уровне когорт могут не отражать индивидуальных рисков, поэтому выводы о причинно-следственной связи между фенотипом и смертностью носят популяционный характер. Во-вторых, высокая гетерогенность по времени набора, типу когорт (регистровые исследования и сбор данных на базе медицинской организации), критериям диагностики и полноте репортирования (различия в определении и верификации поражения легких, неполные данные об антителах, FU) увеличила неопределенность оценок смертности, расширив их доверительные интервалы. В-третьих, реконструкция FU выполнена на основании допущения о его равномерном распределении среди пациентов. В-четвертых, использование внешнего метаанализа для импутации пропусков о долях пациентов с поражением легких создает потенциальный круговой эффект и повышает зависимость вывода от выбора модельного источника (M. Elhai и соавт. [27]). Наконец, в бивариантной модели принято допущение о корреляции $\rho=0,7$, взятое из зарубежного исследования [14]. В-пятых, небольшое количество отобранных исследований и большое число пропусков в описании популяций не позволили включить в модель такие важные переменные, как доли пациентов с антицентромерными антителами и антителами к топоизомеразе I, данные о ФВД и проводимой терапии. Вместе с тем полученные клинически обоснованные оценки и в целом удовлетворительные результаты анализов чувствительности свидетельствуют в пользу валидности модели.

Заключение. Проведенный систематический обзор и бивариантная метарегрессия показали, что SMR при ССД в России существенно превышает общепопуляционную и составляет 26,1 (95% ДИ 17,3–39,3) случая на 1000 пациентов в год, а SMR достигает 4,2 (95% ДИ 2,6–6,5). Полученные оценки хорошо согласуются с международными данными о неблагоприятном прогнозе ССД и подтверждают определяющее значение тяжелых фенотипов заболевания, прежде всего диффузной формы и ИПЛ, в формировании популяционного бремени смертности. В клиническом плане это подчеркивает необходимость раннего выявления пациентов группы высокого риска, стандартизированного скрининга ИПЛ и ЛАГ, а также своевременной маршрутизации в специализированные центры.

Несмотря на ряд ограничений исходных данных, удалось разработать и реализовать методологически корректную, прозрачную и устойчивую метарегрессионную модель, обеспечившую интерпретируемые и практически значимые оценки смертности для России, подкрепленные многоступенчатыми

анализами чувствительности и бивариантным подходом. Это позволяет рассматривать ее как валидный инструмент предварительной популяционной оценки смертности в условиях отсутствия в Российской Федерации популяционных данных о ССД. Одновременно результаты исследования указывают

на необходимость создания стандартизированной регистровой системы, которая позволит оценивать не только смертность, но и структуру органного поражения, маршрутизацию пациентов, эффективность терапии и утрату трудоспособности в реальной клинической практике.

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

- Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190.
- Belangoy KP, Nishimura Y, Haradaet K, et al. Global trends in systemic sclerosis-related mortality, 2001–2023: an epidemiological analysis using World Health Organization mortality data. *Clin Rheumatol*. 2026 May; 45(5):2741-2748. doi: 10.1007/s10067-026-07995-2.
- Rana A, Dilshad RA, Nawaz S, et al. Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease, with and without pulmonary hypertension, on survival: a systematic review. *Cureus*. 2025 Jul 4;17(7):e87303. doi: 10.7759/cureus.87303.
- Xiang L, Kua SMY, Low AHL, et al. Work productivity and economic burden of systemic sclerosis in a multiethnic Asian population. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 May;74(5): 818-827. doi: 10.1002/acr.24521.1
- Chen Y, Wu L, Hernandez-Munoz JJ, et al. The economic burden of systemic sclerosis – a systematic review. *Int J Rheum Dis*. 2022 Feb;25(2):110-120. doi: 10.1111/1756-185X.14270.
- Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *N Engl J Med*. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528. doi: 10.1056/NEJMoa1903076.
- Moynadeh P, Bonella F, Oberste M, et al. Impact of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with and without pulmonary hypertension on survival: a large cohort study of the German Network for Systemic Sclerosis. *Chest*. 2024 Jan;165(1):132-145. doi: 10.1016/j.chest.2023.08.013.
- Allanore Y, Vonk MC, Distler O, et al. Continued treatment with nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: SENSCIS-ON. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1722-1729. doi: 10.1136/ard-2022-222564.
- Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017 Sep;219:86-92. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.003.
- Sterne JAC, Hernan MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
- Конева ОА, Овсянникова ОБ, Старовойтова МН и др. Определение чувствительности новых критериев системной склеродермии на российской популяции пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):361-366. Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Determination of the sensitivity of new criteria for systemic sclerosis in the Russian patient population. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):361-366. (In Russ.).
- Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4): 418-423. Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Autoantibody profile in systemic sclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):418-423. (In Russ.).
- Ukolova E. A Comparative Analysis of Regional Mortality Differences Using Underlying and Multiple Causes of Death: A Case Study of Czechia. *Spat Demogr*. 2024;12:8. doi: 10.1007/s40980-024-00130-2.
- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, et al. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb; 39(4):285-93. doi: 10.1016/j.semarthrit.2009.06.002.
- Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):71-5. doi: 10.1093/rheumatology/keg033.
- Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar; 81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- Scussell-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Mar;81(2):154-67. doi: 10.1097/00005792-200203000-00005.
- Geirsson AJ, Wöllheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis*. 2001 Dec;60(12):1117-22. doi: 10.1136/ard.60.12.1117.
- Perez-Bocanegra C, Solans-Laque R, Simeon-Aznar CP, et al. Age-related survival and clinical features in systemic sclerosis patients older or younger than 65 at diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6): 1112-7. doi: 10.1093/rheumatology/keq046.
- Hesselstrand R, Andreasson K, Wuttge DM, et al. Increased serum COMP predicts mortality in SS: results from a longitudinal study of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 May;51(5):915-20. doi: 10.1093/rheumatology/ker442.
- Hissaria P, Lester S, Hakendorf P, et al. Survival in scleroderma: results from the population-based South Australian Register. *Intern Med J*. 2011 May;41(5):381-90. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02281.x.
- Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol*. 1998 Jul;37(7):750-5. doi: 10.1093/rheumatology/37.7.750.
- Zarafonets CJD, Dabich L, Negri D, et al. Retrospective studies in scleroderma: effect of potassium para-aminobenzoate on survival. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):193-205. doi: 10.1016/0895-4356(88)90094-7.
- Bryan C, Howard Y, Brennan P, et al. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol*. 1996 Nov;35(11):1122-6. doi: 10.1093/rheumatology/35.11.1122.
- Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Feb 1;12:9. doi: 10.1186/102471-2288-12-9.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1017-26. doi: 10.1093/rheumatology/ker269.
- Pokeerbox MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 3;21(1):86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1.
- Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death.

- Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1728. doi: 10.1097/MD.0000000000001728.
30. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1897-1905. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211448.
31. Хорольский ДВ, Клименко АА, Першина ЕС и др. Прогнозирование прогрессирования интерстициального заболевания лёгких у пациентов с системной склеродермией: анализ данных когортного исследования. *Вестник современной клинической медицины*. 2024;17(2):79-84.
- Khorol'skii DV, Klimentko AA, Pershina ES, et al. Predicting the progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cohort study data analysis. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2024;17(2):79-84. (In Russ.).
32. Klimenko A, Zhilyaev E, Mikheeva E, et al. AB0672 Functional capacity and quality of life in patients with systemic sclerosis — data from Moscow register of patients with systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022;81:1464.
33. Гусева НГ. Системная склеродермия: ранняя диагностика и прогноз. *Научно-практическая ревматология*. 2007;(1):39-45.
- Guseva NG. Systemic scleroderma: early diagnosis and prognosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;(1):39-45. (In Russ.).
34. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА и др. Переносимость и безопасность ритуксимаба при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):199-206.
- Garzanova LA, Anan'eva LP, Koneva OA, et al. Tolerability and safety of rituximab in systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(2):199-206. (In Russ.).
35. Hu S, Hou Y, Wang Q, et al. Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 22;20(1):235. doi: 10.1186/s13075-018-1735-4.
36. Sobanski V, de Vries-Bouwstra J, Hoffmann-Vold AM, et al. Lung function and skin fibrosis changes as predictors of survival in SSc-associated interstitial lung disease: a EUSTAR study. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Oct 1;64(10):5344-5353. doi: 10.1093/rheumatology/keaf264.
37. Wyss A, Jordan S, Graf N, et al. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024 Oct 31;26(1):187. doi: 10.1186/s13075-024-03418-2.
38. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1553-1570. doi: 10.1002/art.40906.
39. Becker M, Graf N, Sauter R, et al. Predictors of disease worsening defined by progression of organ damage in diffuse systemic sclerosis: a European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) analysis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1242-1248. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215145.
40. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):648-656. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455.
41. Adler S, Huscher D, Siegert E, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease — individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Res Ther*. 2018 Jan 30;20(1):17. doi: 10.1186/s13075-018-1517-z.
42. Севостьянов ВК, Лотоцкая ПС, Балашов СЛ и др. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным Московского регистра детей с ревматическими заболеваниями. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2022;(5-6):49-58.
- Sevost'yanov VK, Lototskaya PS, Balashov SL, et al. Clinical and epidemiological analysis of juvenile systemic scleroderma according to the Moscow Registry of Children with Rheumatic Diseases. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni*. 2022;(5-6):49-58. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
19.04.2026/22.05.2026/27.05.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование проведено при поддержке компании АО «БИОКАД».

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

The study was conducted with the support of the JSC Biocad.

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

Сапожников К.В. <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>
Ананьева Л.П. <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Гарзанова Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-5012-0540>
Саблева Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-5809-9221>
Катилова К.А. <https://orcid.org/0009-0007-5498-6214>
Лазарев А.А. <https://orcid.org/0009-0006-6204-8423>
Толкачева Д.Г. <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

Связь сывороточного кальпротектина с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (предварительные данные)

Нурбаева К.С.¹, Решетняк Т.М.^{1,2}, Черкасова М.В.¹, Воркель Е.Н.¹, Лиля А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

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

Цель исследования – изучить связь сывороточного кальпротектина (КЛП) с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (СКВ).

Материал и методы. В исследование включено 53 пациента с достоверным диагнозом СКВ и медианой длительности заболевания 6 [1; 12] лет, SLEDAI-2K=10 [6; 18] баллов. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Концентрацию КЛП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Böhlmann Laboratories AG (Швейцария) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Результаты и обсуждение. У пациентов с СКВ уровень КЛП в сыворотке крови был статистически значимо выше, чем в контрольной группе (3,7 [2,1; 7,4] и 2,36 [1,77; 3,51] мкг/мл; $p=0,004$). У больных со средней и высокой активностью СКВ отмечалась более высокая концентрация КЛП, чем у пациентов с низкой активностью (5,61 [2,32; 8,28] и 2,36 [1,56; 3,72] мкг/мл соответственно; $p=0,034$). Более высокие концентрации КЛП ассоциировались с наличием артрита и повышенным уровнем СРБ, в то время как более низкие – с лейкопенией и нейтропенией.

Заключение. При СКВ отмечается значимое повышение уровня сывороточного КЛП, которое тесно связано с активностью заболевания, наличием артрита и повышенного уровня СРБ. Это подтверждает важную роль нейтрофильного звена иммунитета и нетоза в патогенезе СКВ.

Ключевые слова: кальпротектин; нетоз; нейтрофилы; системная красная волчанка.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Черкасова МВ, Воркель ЕН, Лиля АМ. Связь сывороточного кальпротектина с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (предварительные данные). Современная ревматология. 2026; 20(3):21–27. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-21-27>

Association of serum calprotectin with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (preliminary data)

Nurbaeva K.S.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}, Cherkasova M.V.¹, Vorkel E.N.¹, Lila A.M.^{1,2}

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

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

Objective: to study the association of serum calprotectin (CLP) with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. The study included 53 patients with a definite diagnosis of SLE and a median disease duration of 6 [1; 12] years; SLEDAI-2K=10 [6; 18] points. The control group consisted of 40 apparently healthy individuals matched for sex and age. Serum CLP concentration was measured by enzyme-linked immunosorbent assay using a Böhlmann Laboratories AG (Switzerland) reagent kit according to the manufacturer's instructions.

Results and discussion. In patients with SLE, serum CLP levels were significantly higher than in the control group (3.7 [2.1; 7.4] vs 2.36 [1.77; 3.51] µg/ml; $p=0.004$). Patients with moderate and high SLE activity had higher CLP concentrations than those with low activity (5.61 [2.32; 8.28] vs 2.36 [1.56; 3.72] µg/ml, respectively; $p=0.034$). Higher CLP concentrations were associated with the presence of arthritis and elevated CRP levels, whereas lower concentrations were associated with leukopenia and neutropenia.

Conclusion. In SLE, a significant increase in serum CLP is observed, which is closely associated with SLE activity, the presence of arthritis, and elevated CRP. This supports an important role of the neutrophil-mediated immunity and NETosis in SLE pathogenesis.

Keywords: calprotectin; NETosis; neutrophils; systemic lupus erythematosus.

Contact: Tatiana Magomedalieva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For citation: Nurbaeva KS, Reshetnyak TM, Cherkasova MV, Vorkel EN, Lila AM. Association of serum calprotectin with clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):21–27 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-21-27>

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся нарушением толерантности к широкому спектру компонентов клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей [1]. Поиск надежных и чувствительных биомаркеров, отражающих активность СКВ, прогноз обострения и связь с конкретными клиническими проявлениями, остается актуальным.

В последние годы внимание исследователей привлекает сывороточный кальпротектин (КЛП) – белок, высвобождаемый преимущественно активированными нейтрофилами [2]. КЛП представляет собой гетеродимерный комплекс, образованный двумя белками S100 (S100A8/A9), который играет ключевую роль во врожденном иммунитете [3]. КЛП связывается с различными мембранными рецепторами, включая Toll-подобный рецептор 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) и рецептор конечных продуктов расширенного гликирования (Receptor for Advanced Glycation End Products, RAGE), что приводит к секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов [4]. В настоящее время КЛП рассматривается как перспективный маркер нейтрофильного воспаления при ряде ревматических заболеваний [5]. Важным звеном патогенеза СКВ является избыточная активация нейтрофилов, которые в процессе нетоза высвобождают нейтрофильные внеклеточные ловушки (neutrophil extracellular traps, NETs)

[6, 7]. Этот процесс приводит к экспозиции большого количества аутоантигенов, что потенцирует выработку аутоантител и поддерживает хроническое воспаление при СКВ [8]. Поскольку КЛП является одним из основных компонентов цитоплазмы нейтрофилов, его значительное высвобождение происходит как при активации клеток, так и в процессе нетоза, что делает его прямым маркером этого процесса. Кроме того, экспрессия КЛП увеличивается на интерферон-продуцирующих плазматоцитидных дендритных клетках пациентов с активной СКВ [9].

Цель исследования – изучить связь сывороточного КЛП с клинико-лабораторными проявлениями СКВ.

Материал и методы. В одноцентровое одномоментное исследование включено 53 пациента с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC) 2012 г. [10] и ACR (American College of Rheumatology) 1997 г. [11]. Ни один пациент не удовлетворял критериям антифосфолипидного синдрома. Медиана длительности заболевания составила 6 [1; 12] лет. Контрольную группу составили 40 практически здоровых лиц. Группы были сопоставимы по полу и возрасту: в основной группе было 45 (85%) женщин и 8 (15%) мужчин, в контрольной – 33 (83%) женщины и 7 (17%) мужчин ($p=0,78$); медиана возраста в основной группе – 34 [28; 41] года, в контрольной – 33 [26; 55] года ($p=0,40$).

Критериями не включения служили наличие активных инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, терминальные стадии дыхательной, почечной, печеночной недостаточности.

Все пациенты и лица контрольной группы подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №03 от 01.02.2025).

Общая характеристика пациентов при включении в исследование представлена в табл. 1.

На момент обследования из клинических проявлений преобладали волчаночный нефрит, артрит и иммунологические нарушения (см. табл. 1). 11 пациентов были позитивны по антифосфолипидным антителам (аФЛ), наличие которых расценивалось как проявление активности СКВ. На момент включения 50 (94%) пациентов получали глюкокортикоиды (ГК), 40 (76%) – гидроксихлорохин (ГКХ), 8 (15%) – микофенолата мофетил, 2 (4%) – азатиоприн, 4 (8%) – циклофосфамид и 3 (6%) – генно-инженерные биологические препараты. Трое (6%) пациентов ранее не использовали ГК, ГКХ или цитостатические препараты.

Таблица 1. Характеристика пациентов с СКВ (n=53), n (%)
Table 1. Characteristics of patients with SLE (n=53), n (%)

Показатель	В анамнезе	На момент включения
Острая кожная волчанка	38 (72)	14 (26)
Хроническая кожная волчанка	19 (36)	8 (15)
Язвы слизистых оболочек	18 (34)	9 (17)
Нерубцовая алопеция	29 (55)	16 (30)
Артрит	40 (76)	17 (32)
Серозит	30 (57)	15 (28)
Поражение почек	30 (57)	19 (36)
НПСКВ	4 (8)	2 (4)
Гемолитическая анемия	17 (32)	8 (15)
Лейкопения $<3,0 \cdot 10^9/\text{л}$	32 (60)	8 (15)
Тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$	15 (28)	4 (8)
АНФ $\geq 1/160$	53 (100)	53 (100)
Анти-дсДНК+	42 (79)	36 (68)
аФЛ+	11 (21)	11 (21)
aSm+	14 (26)	11 (21)
Гипокомplementемия по C3/C4	48 (91)	38 (72)
Положительная проба Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	16 (30)	11 (21)

Примечание. НПСКВ – нейropsychические проявления системной красной волчанки; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; aSm – антитела к Smith-антигену.

Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями. Для оценки активности СКВ использовался индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [12]. Медиана SLEDAI-2K на момент включения составила 10 [6; 18] баллов. Для оценки необратимых повреждений органов применялся индекс повреждения SLICC/ACR [13], медиана которого равнялась 0 [0; 1] баллов.

Общий анализ крови с определением стандартных показателей выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе XN 1000 (Sysmex, Япония). Лейкопения определялась при количестве лейкоцитов $<3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтропения – при числе нейтрофилов $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$. Расчет нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) осуществлялся по формуле: абсолютное количество нейтрофилов / абсолютное количество лимфоцитов. Уровень СРБ оценивали иммуноферментным методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) согласно инструкции фирмы-изготовителя, нормальное значение соответствовало ≤ 5 мг/л. Концентрацию КЛП в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа с использованием коммерческого набора реагентов Bülmann Laboratories AG (Швейцария) согласно инструкции фирмы-изготовителя.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью пакета статистического анализа данных IBM SPSS Statistics 26.0 for Windows (IBM Corporation, USA). Для описания количественных данных, распределение которых отличалось от нормального, использовалась медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й процентиля]). Сравнение двух независимых групп выполняли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки корреляций применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Уровень КЛП в сыворотке крови был статистически значимо выше в группе СКВ по сравнению с контрольной группой (медиана – соответственно 3,7 [2,1; 7,4] и 2,36 [1,77; 3,51] мкг/мл; $p=0,004$; рис. 1).

У больных со средней и высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K ≥ 6 баллов) отмечалась более высокая концентрация КЛП, чем у пациентов с низкой активностью (медиана – соответственно 5,61 [2,32; 8,28] и 2,36 [1,56; 3,72] мкг/мл; $p=0,034$; рис. 2).

Уровень КЛП был оценен в зависимости от текущих клинико-лабораторных проявлений СКВ (табл. 2). Статистически значимо более высокий уровень КЛП отмечался у пациентов с артритом и повышенным содержанием СРБ. Напротив, у больных с лейкопенией и нейтропенией обнаружена более низкая концентрация КЛП (см. табл. 2).

Содержание КЛП значимо не различалось в зависимости от наличия иммунологических нарушений или проводимой терапии ($p > 0,05$).

Концентрация КЛП прямо коррелировала с числом лейкоцитов ($r_s=0,386$, $p=0,004$), нейтрофилов ($r_s=0,560$, $p < 0,0001$), NLR ($r_s=0,602$, $p < 0,0001$) и уровнем СРБ ($r_s=0,480$, $p < 0,0001$).

Обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о важной роли КЛП при СКВ, что согласуется с растущим объемом информации о ключевой роли нейтрофилов и феномена нетоза в развитии и поддержании воспаления при этом заболевании [14–16].

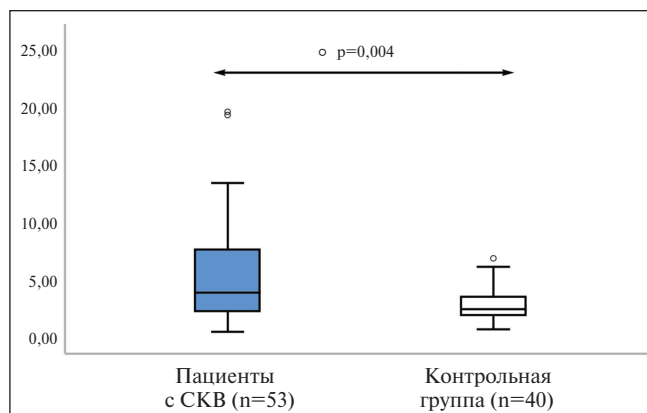


Рис. 1. Уровень КЛП в сыворотке крови у пациентов с СКВ и в контрольной группе, мкг/мл

Fig. 1. Serum CLP level in patients with SLE and in the control group, µg/ml

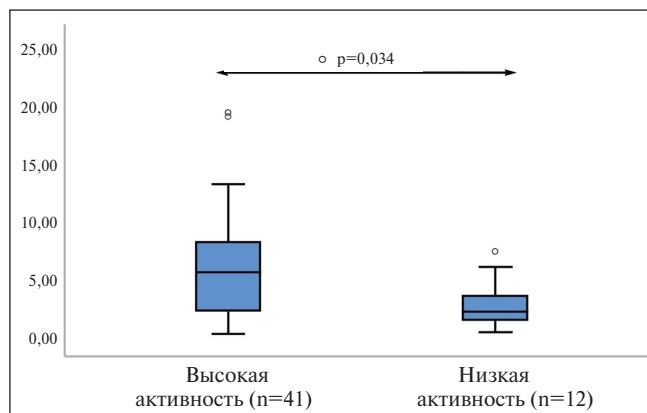


Рис. 2. Уровень КЛП в сыворотке крови у пациентов со средней и высокой (SLEDAI-2K ≥ 6 баллов) и низкой (SLEDAI-2K < 6 баллов) активностью СКВ, мкг/мл

Fig. 2. Serum CLP level in patients with moderate and high (SLEDAI-2K ≥ 6 points) and low (SLEDAI-2K < 6 points) SLE activity, µg/ml

Хотя КЛП является одним из основных компонентов NETs [17], его роль при СКВ изучена недостаточно. В нашем исследовании уровень КЛП был значимо выше у больных СКВ (см. рис. 1). Его повышение ассоциировалось с наличием артрита, средней и высокой активностью заболевания, высоким содержанием СРБ. Отмечалось снижение уровня КЛП при лейкопении и нейтропении. Эти данные во многом согласуются с результатами других авторов.

В одном из первых исследований уровня КЛП при СКВ, проведенном Н.И. Нага и соавт. [18], у больных СКВ он был значимо выше, чем у здоровых доноров (3661 мкг/л против 1051 мкг/л; $p < 0,001$), и тесно связан с активностью СКВ ($r=0,28$; $p < 0,01$), артритом (7652 мкг/л против 2811 мкг/л; $p < 0,01$) и позитивностью по анти-дсДНК (табл. 3). Схожие данные были получены С. Лоод и соавт. [9], которые продемонстрировали, что у пациентов с СКВ повышенный уровень КЛП в сыворотке коррелирует с высокой активностью заболевания, а также с наличием артрита и гломерулонефрита. В исследовании М.С. Соуфоо и соавт. [19] уровень КЛП был значительно выше у пациентов с СКВ по сравнению со здо-

ровыми лицами ($p=0,04$); единственная значимая корреляция была обнаружена между концентрацией КЛП и индексом активности SLEDAI ($p=0,015$). Еще в ряде работ отмечена и связь уровня КЛП с активностью СКВ [20–23]. В исследовании В. Симова и соавт. [24] высокое содержание КЛП ассоциировалось с наличием артрита ($p=0,011$), но не с активностью заболевания или иммунологическими нарушениями. В то

же время J. Camins-Fabregas и соавт. [25] не обнаружили значимой разницы в уровне КЛП у больных СКВ и здоровых ($p=0,160$), а также связи с активностью и клиническими проявлениями. В исследованной этими авторами группе концентрация КЛП прямо коррелировала с уровнем СРБ и числом лейкоцитов и была выше у пациентов, позитивных по анти-дсДНК. Описано повышение уровня КЛП при юве-

Таблица 2. Уровень сывороточного КЛП в зависимости от текущих проявлений СКВ ($n=53$)
Table 2. Serum CLP level depending on current SLE manifestations ($n=53$)

Симптомы СКВ на момент включения	Число пациентов	Уровень КЛП, мкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	p
Новая сыпь:			
есть	14	3,16 [1,93; 6,97]	0,397
нет	39	3,83 [2,23; 7,55]	
Алопеция:			
есть	6	3,04 [2,05; 6,44]	0,354
нет	37	5,60 [2,13; 7,99]	
Язвы на слизистых оболочках:			
есть	9	3,70 [2,02; 6,97]	0,991
нет	44	3,67 [2,11; 7,55]	
Артрит:			
есть	17	7,4 [3,04; 9,76]	0,020*
нет	36	3,16 [1,89; 6,22]	
Плеврит:			
есть	5	6,44 [2,56; 8,88]	0,69
нет	48	3,68 [2,08; 7,39]	
Перикардит:			
есть	17	5,61 [2,56; 7,83]	0,56
нет	36	3,60 [2,08; 7,39]	
Волчаночный нефрит:			
есть	19	3,83 [2,44; 7,09]	0,824
нет	34	3,68 [2,02; 7,40]	
НПСКВ:			
есть	2	8,31 [6,44; 10,17]	0,176
нет	51	3,65 [2,08; 7,39]	
Васкулит:			
есть	4	5,62 [3,55; 8,60]	0,302
нет	49	3,65 [2,05; 7,37]	
Тромбоцитопения $<100 \cdot 10^9/\text{л}$:			
есть	4	1,98 [1,82; 4,93]	0,271
нет	49	3,79 [2,14; 7,4]	
Лейкопения $<3,0 \cdot 10^9/\text{л}$:			
есть	8	1,98 [0,98; 2,43]	0,010*
нет	45	5,58 [2,56; 7,7]	
Нейтропения $<1,5 \cdot 10^9/\text{л}$:			
есть	18	2,06 [1,11; 3,05]	0,0001*
нет	35	6,08 [2,99; 8,75]	
Анти-дсДНК+:			
есть	36	5,80 [2,44; 8,06]	0,114
нет	17	2,71 [1,75; 3,83]	
Гипокомплементемия:			
есть	38	4,64 [2,11; 7,83]	0,42
нет	15	3,65 [1,89; 6,73]	
aSm+:			
есть	11	2,74 [1,61; 3,77]	0,117
нет	36	5,80 [2,08; 7,77]	

Продолжение табл. 2

Симптомы СКВ на момент включения	Число пациентов	Уровень КЛП, мкг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	p
Антитела к РНП70+:			
есть	10	3,18 [2,1; 9,76]	0,708
нет	28	5,99 [2,17; 7,62]	
аФЛ+:			
есть	3	3,65 [2,56; 10,17]	0,683
нет	50	3,83 [2,14; 7,40]	
Повышенный уровень СРБ:			
есть	10	8,59 [6,97; 9,8]	0,002*
нет	41	3,05 [1,93; 6,27]	

Примечание. РНП – рибонуклеопротейн. *p<0,05.

Таблица 3. Данные исследований КЛП при СКВ
Table 3. Data from studies of CLP in SLE

Источник	Число обследованных	Уровень КЛП выше у больных СКВ	Связь уровня КЛП с активностью СКВ	Связь уровня КЛП с клиническими проявлениями	Связь уровня КЛП с лабораторными проявлениями
H.J. Haga и соавт., 1993 [18]	СКВ – 100, контроль – 80	+	+	Артрит	Анти-дсДНК, СРБ
M.S. Soyfoo и соавт., 2009 [19]	СКВ – 93, контроль – 50	+	+	–	–
C. Lood и соавт., 2011 [9]	СКВ – 63, контроль – 33	+	+	Артрит, гломерулонефрит	–
H. Tudeh и соавт., 2017 [20]	СКВ – 100	Нд	+	Гломерулонефрит	Анти-дсДНК
J.L. Turnier и соавт., 2017 [21]	СКВ – 100, контроль – 80	+	–	Нд	Нд
B. Sumova и соавт., 2019 [24]	СКВ – 44, контроль – 43	+	–	Артрит	–
S. Moore и соавт., 2020 [22]	СКВ – 142	Нд	+	Нд	Нд
J. Camins-Fabregas и соавт., 2019 [25]	СКВ – 148, контроль – 20	–	–	–	Анти-дсДНК, лейкоциты
J.C. Davies и соавт., 2020 [27]	СКВ – 235, контроль – 48	+	–	–	Гипокомплементемия
S.J. Donohue и соавт., 2020 [26]	СКВ – 60, контроль – 53	+	–	Гломерулонефрит	–
I. Noma-Mlak и соавт., 2022 [28]	СКВ – 59, контроль – 52	+	+	Миопатия	Анти-дсДНК
K.A. Zervides и соавт., 2022 [29]	СКВ – 72, контроль – 26	+	–	НПСКВ	Нд
D.M. Krstulovi и соавт., 2024 [23]	СКВ – 27, контроль – 13	+	+	Недавно перенесенный тромбоз	Нд
C. Munoz-Grajales и соавт., 2024 [30]	СКВ – 290	Нд	–	Когнитивные нарушения	Нд
K.C. Нурбаева и соавт., 2026 [31]	СКВ – 53, контроль – 40	+	+	Артрит	СРБ

Примечание. (+) – связь обнаружена; (–) – связи нет; Нд – нет данных.

нильной СКВ, при этом его высокие значения ассоциировались с активным гломерулонефритом [26]. Среди других иммунологических нарушений отмечена связь между уровнем КЛП и гипокомплементемией [27]. Еще в одной работе [28] была обнаружена значительно более высокая концентрация КЛП у пациентов с СКВ по сравнению с таковой в контрольной группе (3,11 и 2,45 нг/мл; $p=0,0013$), а также его более высокий уровень у пациентов с высокой активностью заболевания, наличием миопатии и иммунологическими нарушениями. К.А. Zervides и соавт. [29], а затем и С. Munoz-Grajales и соавт. [30] на большей выборке показали связь между повышенным содержанием КЛП и НПСКВ. Однако эти авторы не выявили ассоциации КЛП с активностью СКВ, предположив, что причина этого – низкая активность заболевания у большинства пациентов (медиана SLEDAI-2K=2 балла) [30].

Таким образом, почти во всех исследованиях продемонстрировано, что уровень КЛП повышен у пациентов с СКВ, а также тесно связан с высокой активностью заболевания. В табл. 3 обобщены данные исследований КЛП при СКВ.

В отличие от результатов, полученных другими авторами [18, 20, 25, 28], нами не обнаружено значимой ассоциации или корреляции уровней КЛП и анти-дсДНК. Отмечалась некоторая тенденция к более высокому уровню КЛП у пациентов, позитивных по анти-дсДНК (медиана – соответственно 5,80 [2,44; 8,06] и 2,71 [1,75; 3,83] мкг/мл), однако эти различия не достигали статической значимости, что может быть обусловлено небольшим размером выборки.

Существуют противоречивые данные о связи КЛП с проявлениями СКВ. Мы выявили более высокий уровень КЛП у пациентов с артритом, что согласуется с данными других авторов [9, 18, 24]. M.S. Soufoo и соавт. [19] указали,

что в их работе было только 3 пациента с активным артритом, у которых и отмечались значительно более высокие уровни КЛП, чем в остальной группе, но различия статистически незначимы. Хорошо известно, что сывороточная концентрация КЛП повышена при воспалительных артритах [32], отмечаются также более высокий ее уровень в синовиальной жидкости и тканях пораженных суставов [33] и связь с субклиническим воспалением по данным УЗИ [34]. Таким образом, и наше исследование продемонстрировало, что при СКВ существует тесная связь между КЛП и артритом. Н.Ж. Нага и соавт. [18] тоже наблюдали связь между КЛП и высоким уровнем СРБ, что совпадает с данными настоящего исследования. Повышение содержания СРБ нечасто встречается при СКВ, тем не менее высокие уровни СРБ обнаруживаются у больных СКВ с полиартритом и серозитом [35].

Определенный интерес представляют более низкая концентрация КЛП у наших пациентов с лейкопенией и нейтропенией, а также прямая корреляция КЛП с числом лейкоцитов ($r_s=0,386$, $p=0,004$) и нейтрофилов ($r_s=0,560$, $p<0,0001$). Похожие данные ранее представлены J. Camins-Fabregas и соавт. [25], которые выявили прямую связь между содержанием КЛП и числом лейкоцитов ($r=0,462$, $p<0,001$). Как известно, тесная корреляция между количеством нейтрофилов и уровнем КЛП объясняется тем, что нейтрофилы служат основным источником КЛП в крови [36].

Заключение. Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что сывороточный КЛП является значимым маркером, ассоциированным с активностью СКВ и конкретными клинико-лабораторными проявлениями – артритом и повышенным уровнем СРБ. Это подтверждает важную роль нейтрофильного воспаления в патогенезе СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив.* 2023;95(5):365-74.
- Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solov'ev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: yesterday, today, tomorrow. *Terapevticheskii arkhiv.* 2023;95(5):365-74. (In Russ.).
- Niemelä M, Niemelä O, Bloigu R, et al. Serum Calprotectin, a Marker of Neutrophil Activation, and Other Mediators of Inflammation in Response to Various Types of Extreme Physical Exertion in Healthy Volunteers. *J Inflamm Res.* 2020 May 22;13:223-231. doi: 10.2147/JIR.S250675.
- Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, et al. Circulating Calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2023 May; 22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295.
- Saviano A, Migneco A, Brigida M, et al. Serum Calprotectin in the Evaluation of Gastrointestinal Diseases: An Ace up Your Sleeve? *Medicina (Kaunas).* 2024 May 5;60(5):762. doi: 10.3390/medicina60050762.
- Авдеева АС. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(4):494-499.
- Avdeeva AS. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(4):494-499. (In Russ.).
- Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, et al. Markers of NETosis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 May 24;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210.
- Решетняк ТМ, Нурбаева КС, Пташник ИВ и др. Нетоз при волчаночном нефрите. *Терапевтический архив.* 2024;96(5):453-458.
- Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, Ptashnik IV, et al. Netosis in lupus nephritis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2024;96(5):453-458. (In Russ.).
- Wang M, Ishikawa T, Lai Y, et al. Diverse Roles of NETosis in the Pathogenesis of Lupus. *Front Immunol.* 2022 May 24;13:895216. doi: 10.3389/fimmu.2022.895216.
- Lood C, Stenström M, Tyden H, et al. Protein synthesis of the pro-inflammatory S100A8/A9 complex in plasmacytoid dendritic cells and cell surface S100A8/A9 on leukocyte subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2011 Apr 14;13(2):R60. doi: 10.1186/ar3314.
- Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, 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.
- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997 Sep;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002 Feb;29(2):288-91.
- Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
- Ma S, Jiang W, Zhang X, Liu W. Insights into the pathogenic role of neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2023 Mar 1;35(2):82-88. doi: 10.1097/BOR.0000000000000912.
- Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020 Oct; 85(10):1178-1190. doi: 10.1134/S0006297920100065.

16. Reshetnyak T, Nurbaeva K. The Role of Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 1;24(17):13581. doi: 10.3390/ijms241713581.
17. Urban CF, Ermert D, Schmid M, et al. Neutrophil extracellular traps contain calprotectin, a cytosolic protein complex involved in host defense against *Candida albicans*. *PLoS Pathog.* 2009 Oct;5(10):e1000639. doi: 10.1371/journal.ppat.1000639.
18. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, et al. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus.* 1993 Feb;2(1):47-50. doi: 10.1177/09612033930200108.
19. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009 Oct;36(10):2190-4. doi: 10.3899/jrheum.081302.
20. Tyden H, Lood C, Gullstrand B, et al. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017 Feb;26(2):139-149. doi: 10.1177/0961203316655208.
21. Turnier JL, Fall N, Thornton S, et al. Urine S100 proteins as potential biomarkers of lupus nephritis activity. *Arthritis Res Ther.* 2017 Oct 24;19(1):242. doi: 10.1186/s13075-017-1444-4.
22. Moore S, Juo HH, Nielsen CT, et al. Role of Neutrophil Extracellular Traps Regarding Patients at Risk of Increased Disease Activity and Cardiovascular Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2020 Nov 1;47(11):1652-1660. doi: 10.3899/jrheum.190875.
23. Krstulovi DM, Vrki K, Oreb J, et al. P16 Serum calprotectin levels in patients with systemic lupus erythematosus and association with disease activity – Single centre study. *Lupus Science & Medicine.* 2024;11. doi: 10.1136/lupus-2024-e1.70.
24. Sumova B, Cerezo LA, Szczukova L, et al. Circulating S100 proteins effectively discriminate SLE patients from healthy controls: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2019 Mar;39(3):469-478. doi: 10.1007/s00296-018-4190-2.
25. Camins-Fabregas J, Martinez-Morillo M, Teniente-Serra A, et al. AB0497. Serum calprotectin in systemic lupus erythematosus: is it a good activity biomarker? *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1711-1712.
26. Donohue SJ, Midgley A, Davies JC, et al; MRC MASTERPLANS Consortium; UK JSLE Cohort Study and Repository. Differential analysis of serum and urine S100 proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus (JSLE). *Clin Immunol.* 2020 May;214:108375. doi: 10.1016/j.clim.2020.108375.
27. Davies JC, Midgley A, Carlsson E, et al. Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. *RMD Open.* 2020 Jul;6(2):e001257. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001257.
28. Homa-Mlak I, Mazurek M, Majdan A, et al. Serum Calprotectin – a NET Product – as a Biomarker of Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Single-Center Case-Control Study from Poland. *Med Sci Monit.* 2022 Jul 13;28:e936534. doi: 10.12659/MSM.936534.
29. Zervides KA, Jern A, Nystedt J, et al. Serum S100A8/A9 concentrations are associated with neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *BMC Rheumatol.* 2022 Jul 9;6(1):38. doi: 10.1186/s41927-022-00268-w.
30. Munoz-Grajales C, Barraclough ML, Diaz-Martinez JP, et al. Serum S100A8/A9 and MMP-9 levels are elevated in systemic lupus erythematosus patients with cognitive impairment. *Front Immunol.* 2024 Jan 25;14:1326751. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326751.
31. Нурбаева КС, Решетняк ТМ, Черкасова МВ и др. Связь сывороточного кальпротектина с клинико-лабораторными проявлениями системной красной волчанки (предварительные данные). Современная ревматология. 2026;20(3):21-27 <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-21-27>
32. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmarti R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022 Nov 3;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025.
33. Ometto F, Friso L, Astorri D, et al. Calprotectin in rheumatic diseases. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017 Apr;242(8):859-873. doi: 10.1177/1535370216681551.
34. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, et al. Serum Calprotectin Discriminates Subclinical Disease Activity from Ultrasound-Defined Remission in Patients with Rheumatoid Arthritis in Clinical Remission. *PLoS One.* 2016 Nov 10;11(11):e0165498. doi: 10.1371/journal.pone.0165498.
35. Enocsson H, Karlsson J, Li HY, et al. The Complex Role of C-Reactive Protein in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med.* 2021 Dec 13;10(24):5837. doi: 10.3390/jcm10245837.
36. Sejersen K, Eriksson MB, Larsson AO. Calprotectin as a Biomarker for Infectious Diseases: A Comparative Review with Conventional Inflammatory Markers. *Int J Mol Sci.* 2025 Jul 4;26(13):6476. doi: 10.3390/ijms26136476.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

30.10.2025/14.02.2026/29.02.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

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

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

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

Черкасова М.В. <https://orcid.org/0000-0002-3246-1157>

Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>

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

Волчаночный нефрит у пациентов Кыргызстана: клинично-лабораторные проявления, варианты течения и прогностические факторы развития

Койлубаева Г.М.¹, Асеева Е.А.², Соловьев С.К.², Ли́ла А.М.^{2,3},
Айыпова Д.А.¹, Глухова С.И.²

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

Волчаночный нефрит (ВН) в значительной степени определяет тяжелое течение и неблагоприятный жизненный прогноз пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и остается одной из важных терапевтических проблем. Особенно тяжело ВН протекает у афроамериканцев, испанцев и азиатов, что обусловлено генетическими особенностями этих этносов.

Цель исследования — изучить клинично-лабораторные проявления, варианты течения и прогностические факторы развития ВН у пациентов Кыргызстана.

Материал и методы. В исследование включено 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям SLICC. Диагноз ВН устанавливался согласно критериям ACR (2004). Для определения острого повреждения почек (ОПП) были использованы критерии KDIGO (2012). Для определения степени снижения скорости клубочковой фильтрации и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2012).

Результаты и обсуждение. Поражение почек диагностировано у 295 (36,9%) из 800 больных СКВ. У пациентов с ВН отмечалась высокая частота кожно-слизистого синдрома (91,2%), серозита (88,5%), алопеции (66,4%), поражения центральной нервной системы — ЦНС (42,7%), лимфопении (35,2%) и гипокплементемии по С3 (55,6%) и С4 (53,2%). В 45,8% случаев наблюдались тяжелые стадии ХБП (С3а, С3б, С4 и С5) с развитием нефротического синдрома у 22,7% и ОПП у 7,8% больных.

Заключение. Частота ВН при СКВ в кыргызской когорте составила 36,9%, среди пациентов с ВН преобладали женщины (89,5%). В 45,8% случаев наблюдались тяжелые формы ВН с развитием ОПП (у 7,8% больных) и терминальной почечной недостаточности (у 4,7%). Факторами повышенного риска развития ВН в кыргызской когорте являются острый вариант течения СКВ, высокая активность, лихорадка, поражение слизистых оболочек, ЦНС, легких, серозит, легочная артериальная гипертензия, лейкопения/лимфопения, позитивность по антителам к Sm-антигену и гипокплементемия по С3 и С4.

Ключевые слова: системная красная волчанка; волчаночный нефрит; азиаты; кыргызская когорта; терминальная почечная недостаточность; предикторы.

Контакты: Гулазык Маликовна Койлубаева; makmal@rambler.ru

Для цитирования: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Ли́ла АМ, Айыпова ДА, Глухова СИ. Волчаночный нефрит у пациентов Кыргызстана: клинично-лабораторные проявления, варианты течения и прогностические факторы развития. Современная ревматология. 2026;20(3):28–35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-28-35>

Lupus nephritis in patients from Kyrgyzstan: clinical and laboratory manifestations, disease course variants, and prognostic factors for development

*Koilubayeva G.M.¹, Aseeva E.A.², Solovyev S.K.², Lila A.M.^{2,3},
Aiylova D.A.¹, Glukhova S.I.²*

¹Acad. Mirsaid Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, 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

^{1,3}, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

Lupus nephritis (LN) largely determines the severe course and unfavorable life prognosis of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and remains one of the important therapeutic problems. LN is particularly severe in African Americans, Hispanics, and Asians, which is attributed to genetic characteristics of these ethnic groups.

Objective: to study clinical and laboratory manifestations, disease course variants, and prognostic factors for LN development in patients from Kyrgyzstan.

Material and methods. The study included 800 patients with a definite diagnosis of SLE meeting the SLICC classification criteria. LN was diagnosed according to the ACR criteria (2004). The KDIGO criteria (2012) were used to define acute kidney injury (AKI). The KDIGO (2012) chronic kidney disease (CKD) classification was applied to determine the degree of decrease in glomerular filtration rate and the severity of proteinuria.

Results and discussion. Kidney involvement was diagnosed in 295 (36.9%) of 800 SLE patients. Patients with LN had a high frequency of mucocutaneous syndrome (91.2%), serositis (88.5%), alopecia (66.4%), central nervous system (CNS) involvement (42.7%), lymphopenia (35.2%), and hypocomplementemia for C3 (55.6%) and C4 (53.2%). In 45.8% of cases, severe CKD stages (G3a, G3b, G4, and G5) were observed, with nephrotic syndrome developing in 22.7% and AKI in 7.8% of patients.

Conclusion. The frequency of LN in SLE in the Kyrgyz cohort was 36.9%, and women predominated among patients with LN (89.5%). In 45.8% of cases, severe forms of LN were observed with the development of AKI (in 7.8% of patients) and end-stage renal disease (in 4.7%). Factors associated with an increased risk of LN in the Kyrgyz cohort include acute course of SLE, high disease activity, fever, mucosal involvement, CNS involvement, lung involvement, serositis, pulmonary arterial hypertension, leukopenia/lymphopenia, positivity for anti-Sm antibodies, and hypocomplementemia for C3 and C4.

Keywords: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; Asians; Kyrgyz cohort; end-stage renal disease; predictors.

Contact: Gulazyk Malikovna Koylubayeva; makmal@rambler.ru

For citation: Koylubayeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, Lila AM, Aiyпова DA, Glukhova SI. Lupus nephritis in patients from Kyrgyzstan: clinical and laboratory manifestations, disease course variants, and prognostic factors for development. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):28–35 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-28-35>

Волчаночный нефрит (ВН) — одно из наиболее частых тяжелых проявлений системной красной волчанки (СКВ), различные клинические признаки которого встречаются у 50–70% больных как в дебюте, так и в разные сроки заболевания, что снижает 10-летнюю выживаемость с 85 до 75% [1]. Несмотря на частое раннее развитие, ВН может манифестировать на разных этапах заболевания в виде как легкой бессимптомной протеинурии, так и нефротического синдрома (НС) и быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [2]. Расовые и этнические различия в распространенности ВН очень велики. Например, у представителей европеоидной расы наблюдается более низкая частота ВН (12–33%) по сравнению с афроамериканцами и афрокарибцами (40–69%), латиноамериканцами (36–61%) и азиатской популяцией, состоящей в основном из индийцев и китайцев (47–53%) [3]. Существуют также значительные различия в тяжести течения и ответе на терапию у пациентов с ВН из разных расовых/этнических групп. У азиатских пациентов с СКВ наблюдаются высокая частота тяжелых форм ВН и его связь с неблагоприятным исходом заболевания по сравнению с пациентами другой этнической принадлежности [4, 5]. В одном из крупнейших в мире регистров, когорте Джона Хопкинса, у азиатов ВН выявлялся более чем в 3 раза чаще, чем у белых европеоидов, и по характеру течения и тяжести был сопоставим с таковым у афроамериканцев [6]. По сравнению с европеоидами в азиатской когорте вероятность развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) была в 2 раза выше ($p < 0,05$). В течение первого года после возникновения ВН риск ТПН у азиатов достигал 20% [7]. Наблюдается заметное неравенство в распространенности, течении и исходе ВН в самих азиатских когортах. Например, в таких азиатских странах, как Таиланд или Шри-Ланка, отмечается гораздо более высокая частота ВН (от 70 до 100%), чем в других азиатских когортах, в которых его распространенность составляет не более 50–60% [5, 8]. Что касается тяжести течения, то в тайской когорте НС и клиренс сывороточного креатинина (СК) < 50 мл/мин были зарегистрированы у 43,6 и 58% па-

циентов с СКВ соответственно, а диффузный пролиферативный гломерулонефрит (класс IV) являлся наиболее распространенным морфологическим типом ВН [9, 10]. К независимым факторам риска развития ТПН у азиатских пациентов с СКВ относятся женский пол, морфологически подтвержденный III–IV пролиферативный класс ВН, артериальная гипертензия (АГ), выраженная протеинурия, высокий уровень СК и ренальная анемия [11].

Цель исследования — изучить клинико-лабораторные проявления, варианты течения и прогностические факторы ВН у пациентов с СКВ из Кыргызстана.

Материал и методы. В исследование включено 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [12], последовательно госпитализированных в клинику Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова (НЦКиТ) с января 2012 г. по декабрь 2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн когортного проспективного исследования и используемые методы обследования одобрены локальным этическим комитетом при НЦКиТ в 2012 г.

Критерии включения: достоверный диагноз СКВ; подписанное информированное согласие на участие в исследовании; возраст 18 лет и старше.

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 оценивалась по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000): 0 баллов — нет активности, 1–5 — низкая, 6–10 — средняя, 11–19 — высокая и > 20 — очень высокая активность [14]. Диагностика нейропсихических проявлений СКВ (НПСКВ) проводилась в соответствии с модифицированными классификационными критериями ACR (American College of Rheumatology) 2001 г. [15]. Необратимые

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели больных СКВ с ВН и без ВН (n=800)
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of SLE patients with and without LN (n=800)

Показатель	Пациенты с ВН (n=295)	Пациенты без ВН (n=505)	p
Пол, n (%):			
женщины	264 (89,5)	471 (93,3)	0,69
мужчины	31 (10,5)	34 (6,7)	0,08
Национальность, n (%):			
кыргызы/азиаты/славяне	255 (86,4)/28 (9,5)/12 (4,1)	452 (89,5)/33 (6,5)/20 (4)	0,74/0,16/0,94
Возраст на момент включения, годы, M±SD:			
группа в целом	33,8±11,9	36,3±12,3	0,005
женщины	34,1±11,9	36,3±12,4	0,02
мужчины	30,8±10,4	35,8±10,1	0,05
Возраст дебюта СКВ, годы, M±SD:			
группа в целом	31,7±12,1	30,2±12,1	0,97
женщины	30,1±11,9	31,3±12,4	0,19
мужчины	27,3±11,5	33,1±10,1	0,03
Длительность СКВ на момент установления диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [3; 36]	16 [6; 48]	0,009
Течение СКВ в зависимости от дебюта, n (%):			
острое	160 (54,2)	107 (21,2)	<0,001
подострое	81 (27,5)	200 (39,6)	0,01
хроническое	54 (18,3)	198 (39,2)	<0,001
Активность СКВ на момент включения по SLEDAI-2K, n (%):			
ремиссия	0	5 (1,0)	0,08
низкая	3 (1,0)	52 (10,3)	<0,001
умеренная	31 (10,5)	199 (39,4)	<0,001
высокая	95 (32,2)	195 (38,6)	0,21
очень высокая	166 (56,3)	54 (10,7)	<0,001
ИП >0, n (%)	80 (27,1)	75 (14,9)	0,006

повреждения органов (НПО) определялись с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR (1996) [16].

Поскольку в Кыргызстане нет возможности для проведения патоморфологического исследования почечной ткани, диагноз ВН устанавливался согласно критериям ACR (2004) [17] при обязательном выявлении антинуклеарного фактора (АНФ) на клетках Her2 в титре $\geq 1/320$. С целью диагностики острого повреждения почек (ОПП) были использованы критерии KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 г. [18]. Для определения степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек (ХБП) по KDIGO (2012) [19].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) и SPSS, 23-я версия (IBM, США). Количественные переменные с нормальным распределением представлены в виде M±SD, переменные с распределением, отличным от нормального, — в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнительном анализе данных с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — критерий Манна–Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 , двусторонних критериев Фишера и Пирсона с поправкой Йейтса. Независимые прогностические факторы развития ВН вычислялись посредством множественного логистического анализа пошаговым обрат-

ным подходом (Backward-Wald), с расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) и представлением данных на графике форест-плот. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. ВН в соответствии с критериями ACR (2004) [17] диагностирован у 295 (36,9%) из 800 пациентов с СКВ (табл. 1). Дебют заболевания с ВН наблюдался у 93 (31,5%) больных. Медиана длительности ВН на момент включения в исследование составила 4 [2; 15] мес, длительности СКВ у пациентов с ВН — 24 [6; 72] мес. Преобладали пациенты кыргызской национальности (86,4%), женского пола (89,5%), молодого возраста (средний возраст женщин — 34,1±11,9 года, мужчин — 30,8±10,4 года), средний возраст дебюта СКВ у женщин — 30,1±11,9 года, у мужчин — 27,3±11,5 года. У пациентов с ВН на момент включения в исследование чаще, чем при отсутствии ВН, встречались острый вариант течения (n=160, 54,2% и n=107, 21,2%; $p < 0,001$), очень высокая активность по SLEDAI-2K (n=166, 56,3% и n=54, 10,7%; $p < 0,001$) и НПО (n=80, 27,1% и n=75, 14,9% соответственно; $p < 0,001$).

Как показано в табл. 2, на момент включения у пациентов с ВН по частоте клинических проявлений СКВ на первом месте был кожно-слизистый синдром (у 269, 91,2%) с преобладанием острой кожной красной волчанки — ОККВ (у 146, 49,5%) и язвенного стоматита (у 55, 18,6%). Достаточно часто отмечался серозит (88,5%), проявлявшийся плевритом (32,5%) и перикардитом (55,9%). У 196 (66,4%) больных на-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 2. Сравнительная характеристика внепочечных и лабораторных/иммунологических нарушений на момент включения у пациентов с ВН и без ВН, n (%)

Table 2. Comparative characteristics of extrarenal and laboratory/immunological abnormalities at inclusion in patients with and without LN, n (%)

Показатель	Пациенты с ВН (n=295)	Пациенты без ВН (n=505)	p
Конституциональные проявления	163 (55,3)	279 (55,2)	0,99
Лихорадка	134 (45,4)	210 (41,6)	0,51
Алопеция	196 (66,4)	368 (72,9)	0,42
Кожно-слизистый синдром, <i>в том числе:</i>	269 (91,2)	477 (94,4)	0,74
ОККВ	146 (49,5)	269 (53,3)	0,56
ПККВ	0 (0)	14 (2,8)	0,004
ХКВ	12 (4,1)	36 (7,1)	0,09
язвы полости рта	55 (18,6)	85 (16,8)	0,59
энантема	51 (17,3)	65 (12,9)	0,14
язвы полости носа	5 (1,7)	8 (1,6)	0,91
Васкулит	66 (22,4)	135 (26,7)	0,29
Артрит	106 (35,9)	254 (50,3)	0,01
Миозит	8 (2,7)	16 (3,2)	0,72
Поражение серозных оболочек, <i>в том числе:</i>	261 (88,5)	237 (46,9)	<0,001
перикардит	165 (55,9)	171 (33,9)	0,0001
адгезивный	90 (30,5)	109 (21,6)	0,03
экссудативный	75 (25,4)	62 (12,3)	0,001
плеврит	96 (32,5)	66 (13,1)	<0,001
адгезивный	5 (1,7)	6 (1,2)	0,56
экссудативный	91 (30,8)	63 (12,5)	<0,001
Поражение сердца	10 (3,4)	17 (3,4)	0,99
Поражение ЖКТ	18 (6,1)	23 (4,6)	0,36
Антифосфолипидный синдром	11 (3,7)	19 (3,8)	0,98
НПСКВ	139 (47,1)	189 (37,4)	0,08
Поражение ЦНС	126 (42,7)	142 (28,1)	0,003
Поражение ПНС	26 (8,8)	63 (12,5)	0,15
Поражение легких	30 (10,1)	46 (9,1)	0,65
Пневмонит	16 (5,4)	22 (4,4)	0,51
ЛАГ	5 (1,7)	9 (1,8)	0,93
Тромбоэмболия легочной артерии	5 (1,7)	2 (0,2)	0,06
Острый геморрагический альвеолит	1 (0,3)	0 (0)	0,19
Гематологические нарушения	170 (57,6)	216 (42,8)	0,02
Кумбс-позитивная гемолитическая анемия	21 (6,4)	21 (4,4)	0,25
Лейкопения	23 (7,8)	38 (7,5)	0,89
Лимфопения	104 (35,2)	136 (26,9)	0,07
Тромбоцитопения	22 (7,5)	21 (4,2)	0,06
АНФ+	169 (57,3)	317 (62,3)	0,45
Анти-дсДНК+	224 (75,9)	336 (66,5)	0,24
Гипокомplementемия по С3	164 (55,6)	212 (42)	0,03
Гипокомplementемия по С4	157 (53,2)	260 (51,5)	0,79

Продолжение табл. 2

Показатель	Пациенты с ВН (n=295)	Пациенты без ВН (n=505)	p
Анти-SmD ₁ +	119 (40,3)	189 (37,4)	0,59
аФЛ, в том числе:	17 (5,8)	41 (8,1)	0,25
волчаночный антикоагулянт	2 (0,7)	7 (1,4)	0,36
аКЛ IgG/IgM	14 (4,7)	36 (7,1)	0,21
анти-β ₂ ГП ₁ IgG/IgM	6 (2,0)	15 (3,0)	0,44
Положительная прямая реакция Кумбса без гемолитической анемии	14 (4,7)	28 (5,5)	0,64

Примечание. ПККВ – подострая кожная красная волчанка; ХКВ – хроническая кожная волчанка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПНС – периферическая нервная система; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; анти-SmD₁ – антитела к Smith-антигену с полипептидом D₁; аФЛ – антифосфолипидные антитела; аКЛ – антитела к кардиолипину; анти-β₂ГП₁ – антитела к β₂-гликопротеину 1.

блюдалась алоpecia. У 139 (47,1%) ВН сочетался с НПСКВ, причем у 126 (42,7%) – с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Гематологические нарушения выявлены у 170 (57,6%) больных, чаще всего в виде лимфопении (у 104, 35,2%). Среди иммунологических нарушений отмечались повышение уровня антител к двуспиральной ДНК – анти-дсДНК (у 224, 75,9%) и гипокомплементемия по С3 (у 164, 55,6%) и С4 (у 157, 53,2%).

У пациентов с ВН по сравнению с больными без ВН чаще встречались серозит (у 261, 88,5% против 237, 46,9%; $p < 0,001$), поражение ЦНС (у 126, 42,7% против 142, 28,1%; $p = 0,003$) и низкий уровень С3-компонента комплемента (у 164, 55,6% против 212, 42%; $p = 0,03$). В то же время у

больных без ВН чаще, чем у пациентов с ВН, наблюдался артрит (у 254, 50,3% и 106, 35,9% соответственно; $p = 0,01$).

ВН у 295 больных характеризовался следующими клинико-лабораторными проявлениями (табл. 3). У 230 (78%) пациентов наблюдалась протеинурия $> 0,5$ г/сут, у 67 (22,7%) диагностирован НС с суточной протеинурией $> 3,5$ г/сут. Все пациенты с НС имели выраженные отеки и АГ. Снижение СКФ отмечено в 192 (65,1%) случаях, и в 137 (45,4%) она составляла ≤ 60 мл/мин. На момент включения в исследование признаки ХБП имелись у 135 (45,8%) больных, у 59 (43,7%) из них выявлены тяжелые стадии (С4 + С5). У 14 (4,7%) пациентов прогрессирование почечной недостаточности с формированием ТПН наблюдалось в течение первых 6 мес после

Таблица 3. Частота клинико-лабораторных проявлений ВН на момент включения (n=295), n (%)
Table 3. Frequency of clinical and laboratory manifestations of LN at inclusion (n=295), n (%)

Показатель	Пациенты с ВН (n=295)	Общая группа (n=800)
Активный мочевой осадок	245 (83,1)	245 (30,6)
НС	67 (22,7)	67 (8,4)
АГ	151 (51,2)	151 (18,9)
Суточная протеинурия > 500 мг/сут	230 (78)	230 (28,7)
Суточная протеинурия, мг/сут:		
500–1000	46 (15,6)	46 (5,7)
> 1000 –2000	69 (23,4)	69 (8,6)
> 2000 –3000	34 (11,5)	34 (4,3)
> 3000 –3500	14 (4,7)	14 (1,8)
> 3500	67 (22,7)	67 (8,4)
Снижение СКФ (норма – > 90 мл/мин/1,73 м ²), в том числе:	192 (65,1)	192 (24)
≥ 60	55 (18,6)	55 (6,9)
30–59	75 (25,4)	75 (9,4)
29	62 (21,0)	62 (7,7)
ХБП:		
С1 + С2	160 (54,2)	160 (20)
С3а + С3б	76 (25,8)	76 (9,5)
С4 + С5	59 (20,0)	59 (7,4)
ТПН	14 (4,7)	14 (1,8)
ОПП	23 (7,8)	23 (2,9)
Повышение уровня СК (норма у мужчин – 44–115, у женщин – 53–97 мкмоль/л)	139 (47,1)	139 (17,4)
Гиперкалиемия (норма – 3,6–5,5 ммоль/л)	21 (7,1)	21 (2,6)

развития ВН (медиана – 5,5 [2; 12] мес) при длительности СКВ не более 2 лет (19 [6; 84] мес). Повышение уровня СК определялось у 139 (47,1%) пациентов. Активный мочевоы выводился в 245 (83,1%) случаях.

ОПП наблюдалось в 23 (7,8%) случаях. В основном это были пациенты женского пола (18, 78,3%), молодого возраста (средний возраст – 32,9±11,2 года), с острым вариантом течения (17, 73,9%), высокой и очень высокой активностью по SLEDAI-2K (23, 100%), преимущественным поражением серозных оболочек (91,3%) и ЦНС (61%). ОПП сопровождалось НС (10, 43,5%), стойкой АГ (19, 82,6%), азотемией (22, 95,7%) и гиперкалиемией (5, 21,7%). Резко выраженное снижение СКФ (в среднем до 20,64±10,76 мл/мин/1,73 м²), повышение уровня СК (в среднем до 335,82±148,98 мкмоль/л), анурия, гиперкалиемия и метаболический ацидоз являлись прямыми показаниями для острой заместительной почечной терапии (ЗПТ) у 10 пациентов, 1 больному в связи с отсутствием полного восстановления почечной функции потребовалась хроническая ЗПТ.

Ограничения в проведении патоморфологической биопсии почек в нашей когорте были связаны главным образом с отсутствием данного исследования в государственных лечебно-профилактических учреждениях республики, в связи с чем биопсия почек была выполнена лишь 9 (3,1%) пациентам. В 3 случаях выявлен мезангиопролиферативный ВН (класс II), в 2 – диффузный пролиферативный ВН (классы IVA и IVC) и в 4 – мембранозный ВН (класс V).

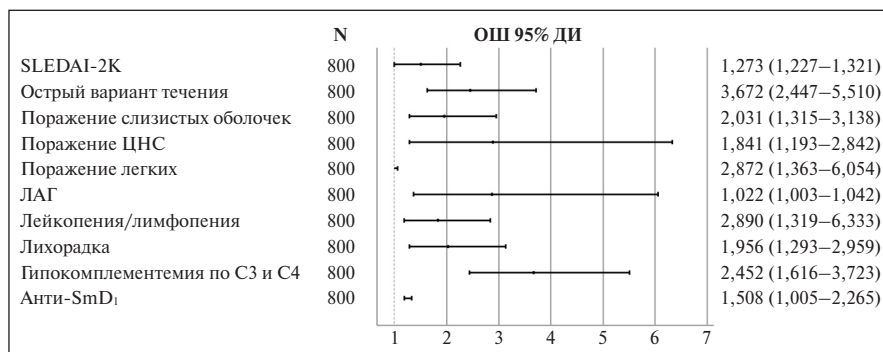
Высокая активность по SLEDAI-2K (p<0,001), острый вариант течения (p<0,001), поражение слизистых оболочек (p=0,001), ЦНС (p=0,006), легких (p=0,006), серозных оболочек (p=0,01), ЛАГ (p=0,02), лейкопения/лимфопения (p=0,008), лихорадка (p=0,001), позитивность по анти-SmD₁ (p=0,04), гипокомплементемия по C3 и C4 (p<0,001) на момент включения в исследование ассоциировались с повышенным риском развития ВН в кыргызской когорте больных СКВ (см. рисунок). В данной регрессионной модели коэффициент детерминации (R²) составил 0,52.

Обсуждение. Поражение почек среди различных клинических проявлений СКВ занимает лидирующее место по частоте и тяжести течения и ассоциируется с высокой смертностью из-за прогрессирования почечной недостаточности с развитием ТПН в 10–30% случаев [20, 21]. Исход ВН зависит от многих факторов, включая морфологический класс, длительность СКВ, пол и возраст начала заболевания [22]. Кроме того, относительно четко выраженное влияние на прогноз и исход болезни оказывает расовая/этническая принадлежность пациента, что требует особого внимания при разработке терапевтической стратегии при ВН [23].

В настоящем исследовании частота поражения почек в кыргызской когорте больных СКВ составила 36,9%, что сопоставимо с показателями в арабской (37–69%) [24] и латиноамериканской (43,1%) [25] популяциях, но в 1,5–2 раза меньше, чем у индоазиатов (73%) [26], афроамериканцев (50,5–69%), китайцев (46,7%) [27] и в испаноязычных (61%) когортах, и более чем в 1,5–2 раза выше частоты ВН у европейцев

(14,3–29%) [28, 29]. В нашей когорте ВН у женщин встречался более чем в 8,5 раза чаще, чем у мужчин (89,5 и 10,5% соответственно), что сопоставимо с частотой поражения почек у женщин Карибского региона (87%) [30]. При этом частота ВН у мужчин-кыргызов была в 2,5 раза выше (10,5%), чем у мужчин-европейцев (4%) [28]. Среди клинических проявлений СКВ у наших пациентов с ВН превалировал кожно-слизистый синдром (91,2%), встречаемость которого была в 2 раза выше по сравнению с таковой у китайских пациентов (52,7%), у которых самым частым клиническим симптомом был артрит (61,6%) [27]. В настоящем исследовании вторым по частоте оказался серозит (88,5%), проявлявшийся преимущественно перикардитом (55,9%). По частоте вовлечения жизненно важных органов у наших пациентов преобладали НПСКВ (47,1%) с поражением ЦНС (42,7%), а у китайских пациентов – ВН (46,7%) [27]. В кыргызской когорте отмечалась высокая распространенность позитивности по анти-дсДНК (75,9%), что сопоставимо с аналогичным показателем у восточноазиатских пациентов (70%) и выше, чем у европейцев (59%) и афроамериканцев (64%) [14]. В то же время встречаемость гипокомплементемии по C3 и C4 в нашей группе (55,6 и 53,2%) была сравнима с таковой у европейских (50 и 46%) и афроамериканских (57 и 48%) пациентов, но оказалась в 1,5 раза меньше, чем в восточноазиатской когорте (85 и 66% соответственно). Доля больных с активным ВН (протеинурия >500 мг/сут) в кыргызской когорте была в 2 раза больше (78%), чем в европейской (35%), и незначительно отличалась от показателей в восточноазиатской популяции (64%). В то же время НС (22,7%) встречался немного реже, чем у восточноазиатских (30%) пациентов, но в 2 раза чаще, чем у европейских (11%) [6].

Для СКВ характерны расовые/этнические различия в прогрессировании почечной недостаточности. Так, в многоцентровом когортном исследовании, проведенном в США, у афроамериканцев с ВН выявлена более высокая частота ХБП (51%) по сравнению с латиноамериканцами (43%) и азиатами (35%) [31]. Вместе с тем у европейских пациентов распространенность хронической почечной недостаточности (ХПН) варьировалась от 14 до 23%. У афроамериканцев и латиноамериканцев поражение почек характеризовалось худшим прогнозом, чем у европейцев [32, 33] из-за преобладания пролиферативных форм ВН с повышенным риском развития ТПН [34]. Согласно анализу М. Petri и соавт. [6], в США в последние несколько десятилетий сохраняется высокая частота ТПН при СКВ, что, по мнению авторов, требует



Независимые предикторы ВН по результатам множественного логистического анализа (n=295)

Independent predictors of LN according to multivariate logistic analysis (n=295)

раннего выявления тяжелых форм поражения почек и факторов риска развития ХПН у пациентов с неблагоприятным почечным прогнозом. В нашей когорте ВН характеризовался более агрессивным течением, чем у европейских (23%), восточноазиатских (31%) и афроамериканских пациентов (36%) [6], так как на момент включения в исследование почти у половины больных (45,8%) уже имелись тяжелые стадии ХБП. При этом ТПН, сформировавшаяся в первые 6 мес течения ВН, выявлялась в 4,7% случаев при общей продолжительности СКВ не более 2 лет. Частота развития ТПН в кыргызской популяции была в 4 раза меньше, чем у азиатских пациентов (20%) из когорты Джона Хопкинса, у которых формирование конечной стадии ХБП наблюдалось в первый год заболевания.

Первопричиной ОПП при СКВ является тяжелое течение ВН, проявляющееся внезапным ухудшением функции почек на протяжении нескольких дней или недель, сопровождающееся выраженной азотемией и снижением диуреза. В нашей когорте ОПП по критериям KDIGO (2012) [18] диагностировано у 23 (7,8%) больных, преимущественно у женщин (78,3%), в 43,5% случаев оно сопровождалось выраженной протеинурией (>3,5 г/сут), в 95,6% – повышением уровня СК (в среднем до 335 мкмоль/л), снижением СКФ (в среднем до 20,64 мл/мин/1,73м²), гиперволеимией (91,3%), гиперкалиемией (21,7%), олигурией (95,6%) и в 1 случае – анурией. Пациенты с ОПП на момент включения отличались острым началом СКВ (73,9%), высокой активностью по SLEDAI-2K (100%), поражением серозных оболочек (91,3%) и ЦНС (61%). На фоне интенсивной иммуносупрессивной терапии и острой ЗПТ (n=10) у 22 (95,6%) больных наблюдалось полное восстановление функции почек, а 1 (4,3%) пациенту с рефрактерной анурией была назначена пожизненная ЗПТ. В исследовании D. Zhu и соавт. [35] из 322 китайских пациентов с ВН признаки ОПП выявлены у 66 (20,5%), что в 2,5 раза чаще, чем у наших пациентов. В китайской когорте развитие ОПП наблюдалось преимущественно у мужчин (p<0,001) с более высокой частотой поражения ЦНС (p<0,001), полисерозита (p<0,001), анемии (p<0,001), тромбоцитопении (p=0,013), НС (p=0,011) и более

высокой активностью по SLEDAI-2K (p<0,001) по сравнению с пациентами с ВН без ОПП. Наихудший почечный исход при ОПП отмечался у китайских пациентов с экстракапиллярным пролиферативным ВН с полулуниями и тромботической микроангиопатией. ОПП являлось независимым фактором риска неблагоприятного почечного исхода (ОШ 5,819; 95% ДИ 2,411–14,044; p<0,001).

Выявление предикторов развития ВН при СКВ необходимо для стратификации риска и/или выбора лечебных мероприятий у пациентов с неблагоприятным почечным прогнозом [36]. В настоящем исследовании независимыми прогностическими факторами развития ВН являлись высокая активность по SLEDAI-2K (p<0,001), острый вариант течения СКВ (p<0,001), поражение слизистых оболочек (p=0,001), ЦНС (p=0,006), легких (p=0,006), серозных оболочек (p=0,01), ЛАГ (p=0,021), лейкопения/лимфопения (p=0,008), лихорадка (p=0,001), позитивность по анти-SmD1 (p=0,048), низкий уровень С3 и С4 (p<0,001). Наши данные согласуются с результатами исследования М.Е. Del Того и соавт. [37], согласно которым к факторам повышенного риска развития ВН у кубинских пациентов, по данным однофакторного регрессионного анализа, относятся острое начало СКВ, высокая активность по SLEDAI-2K, язвы полости рта и серозит (p<0,05). В других когортных исследованиях наиболее значимыми предикторами развития ХПН у пациентов с ВН были принадлежность к неевропеоидной расе, мужской пол, пожилой возраст, высокий индекс хронизации, высокое систолическое артериальное давление, ВН III, IV и V классов и низкие уровни С3/С4 [38–40].

Заключение. Частота ВН при СКВ в кыргызской когорте составила 36,9%, среди больных преобладали женщины (89,5%). В 45,8% случаев наблюдались тяжелые формы ВН с развитием ОПП (в 7,8%) и ТПН (в 4,7%). Факторами повышенного риска возникновения ВН в кыргызской когорте являются острый вариант течения СКВ, высокая активность, лихорадка, поражение слизистых оболочек, ЦНС, легких, серозит, ЛАГ, лейкопения/лимфопения, позитивность по анти-SmD1 и гипоккомплементемия по С3 и С4.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Danila MI, Pons-Estel GJ, Zhang J, et al. Renal damage is the most important predictor of mortality within the damage index: data from LUMINA LXIV, a multiethnic cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 May;48(5):542-5. doi: 10.1093/rheumatology/kep012.
2. Dooley MA. Clinical and epidemiologic features of lupus nephritis. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois' Lupus Erythematosus and related syndromes*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. P. 438-54.
3. Dhir V, Aggarwal A, Lawrence A, et al. Long-term outcome of lupus nephritis in Asian Indians. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):713-20. doi: 10.1002/acr.21597.
4. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
5. Osio-Salido E, Manapat-Reyes H. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia. *Lupus*. 2010 Oct;19(12):1365-73. doi: 10.1177/0961203310374305.
6. Petri M, Fang C, Goldman DW. East-Asian lupus nephritis in the Hopkins Lupus Cohort. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Sep 27;4(3):157-161. doi: 10.2478/rir-2023-0022.
7. Petri M, Barr E, Magder LS. Risk of Renal Failure Within 10 or 20 Years of Systemic Lupus Erythematosus Diagnosis. *J Rheumatol*. 2021 Feb;48(2):222-227. doi: 10.3899/jrheum.191094.
8. Bae EH, Lim SY, Han KD, et al. Trend of prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in South Korea, 2005 to 2015: a nationwide population-based study. *Korean J Intern Med*. 2020 May;35(3):652-661. doi: 10.3904/kjim.2018.303.
9. Shayakul C, Ong-aj-yooth L, Chirawong P, et al. Lupus nephritis in Thailand: clinicopathologic findings and outcome in 569 patients. *Am J Kidney Dis*. 1995 Aug;26(2):300-7. doi: 10.1016/0272-6386(95)90650-9.
10. Boey ML, Peebles CL, Tsay G, et al. Clinical and autoantibody correlations in Orientals with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1988 Nov;47(11):918-23. doi: 10.1136/ard.47.11.918.
11. Yang J, Liang D, Zhang H, et al. Long-term renal outcomes in a cohort of 1814 Chinese patients with biopsy-proven lupus nephritis. *Lupus*. 2015 Dec;24(14):1468-78. doi: 10.1177/0961203315593166.
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.
14. Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972.
15. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity in-

- dex 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
15. Ainiola 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::aid-art360>3.0.co;2-x.
16. 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. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
17. Dooley M, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):857-60. doi: 10.1191/0961203304lu2023oa.
18. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*. 2012 Mar;2(1):1-138. doi: doi:10.1038/kisup.2012.1.
19. Inker L, Astor B, Fox CH, 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.
20. Costenbader KH, Desai A, Alarcon GS, et al. Trends in the incidence, demographics, and outcomes of end-stage renal disease due to lupus nephritis in the US from 1995 to 2006. *Arthritis Rheum*. 2011 Jun;63(6):1681-8. doi: 10.1002/art.30293.
21. Croca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1424-30. doi: 10.1093/rheumatology/ker101.
22. Li PH, Wong WH, Lee TL, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Feb;52(2):337-45. doi: 10.1093/rheumatology/kes261.
23. Yap DY, Chan TM. Treatment of LN: practical issues in Asian countries. *Int J Rheum Dis*. 2015 Feb;18(2):138-45. doi: 10.1111/1756-185X.12423.
24. Al Attia HM. Lupus Nephritis among Arabs – Differences with other Races; Emphasis on Clinicopathological and Serological Perspectives. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2000 Jul-Sep;11(3):370-80.
25. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, et al. LUMINA Study Group. Lupus in Minority populations: Nature vs nurture: Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus*. 2002;11(3):152-60. doi: 10.1191/0961203302lu158oa.
26. Malaviya AN, Chandrasekaran AN, Kumar A, Shamar PN. Systemic lupus erythematosus in India. *Lupus*. 1997;6(9):690-700. doi: 10.1177/096120339700600903.
27. Li WG, Ye ZZ, Yin ZH, Zhang K. Clinical and immunological characteristics in 552 systemic lupus erythematosus patients in a southern province of China. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jan;20(1):68-75. doi: 10.1111/1756-185X.12480.
28. Jakes RW, Bae SC, Louthrenoo W, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Feb;64(2):159-68. doi: 10.1002/acr.20683.
29. Cornet A, Mitsakou ZK, Andersen J, et al. Experiences and unmet needs of persons living with systemic lupus erythematosus in Europe: Lupus Europe's 2024 Swiss knife survey. *Autoimmun Rev*. 2025 Jul 31;24(8):103838. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103838.
30. Velez-Verbel M, Aroca-Martinez G, Velez-Verbel D, et al. Clinical and Immunological Factors Associated with the Progression of Lupus Nephritis in a Population from the Colombian Caribbean. *Biomedicines*. 2024 Sep 9;12(9):2047. doi: 10.3390/biomedicines12092047.
31. Korbett SM, Schwartz MM, Evans J, et al. Collaborative Study Group. Severe lupus nephritis: racial differences in presentation and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jan;18(1):244-54. doi: 10.1681/ASN.2006090992.
32. Alarcon GS, Roseman J, Bartolucci AA, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: II. Features predictive of disease activity early in its course. *Arthritis Rheum*. 1998 Jul;41(7):1173-80. doi: 10.1002/1529-0131(199807)41:7<1173::AID-ART5>3.0.CO;2-A.
33. Peralta-Ramirez MI, Jimenez-Alonso J, Godoy-Garcia JF, et al. Group Lupus Virgen de las Nieves. The effects of daily stress and stressful life events on the clinical symptomatology of patients with lupus erythematosus. *Psychosom Med*. 2004 Sep-Oct;66(5):788-94. doi: 10.1097/01.psy.0000133327.41044.94.
34. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010 Apr;19(5):557-74. doi: 10.1177/0961203309358187.
35. Zhu D, Qu Z, Tan Y, et al. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center. *Lupus*. 2011 Dec;20(14):1557-65. doi: 10.1177/0961203311417035.
36. Ramnarain A, Liam C, Milea D, et al. Predictors of Organ Damage in Systemic Lupus Erythematosus in the Asia Pacific Region: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024 May;76(5):720-732. doi: 10.1002/acr.25291.
37. Del Toro ME, Ceballos IV, Capote AC, et al. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Nov;18(9):513-517. doi: 10.1016/j.reuma.2021.08.003.
38. Galindo-Izquierdo M, Rodriguez-Almaraz E, Pego-Reigosa JM, et al. Characterization of patients with lupus nephritis included in a large cohort from the Spanish society of rheumatology registry of patients with systemic lupus erythematosus (RELESSER). *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(9):e2891. doi: 10.1097/MD.0000000000002891.
39. Siso A, Ramos-Casals M, Bove A, et al. Outcomes in biopsy-proven lupus nephritis: evaluation of 190 white patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Sep;89(5):300-307. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f27e8f.
40. Al Arfaj AS, Khalil N, Al Saleh S. Lupus nephritis among 624 cases of systemic lupus erythematosus in Riyadh, Saudi Arabia. *Rheumatol Int*. 2009 Jul;29(9):1057-67. doi: 10.1007/s00296-009-0905-8. Epub 2009 Apr 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

31.10.2025/20.01.2026/25.01.2026

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.

Койлубаева Г.М. <https://orcid.org/0000-0001-5433-3300>

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

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

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

Айыпова Д.А. <https://orcid.org/0000-0001-8348-4669>

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

Поражение глаз при васкулите, ассоциированном с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами

Решетняк Т.М.^{1,2}, Воркель Е.Н.¹, Лисицына Т.А.¹, Давыдова Г.А.³, Ковалева Л.А.³, Супрун М.Д.¹, Нурбаева К.С.¹, Ли́ла А.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных

болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

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

³Россия, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 14/19

Поражение органа зрения – частое и потенциально инвалидизирующее проявление ассоциированных с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами системных васкулитов (АНЦА-СВ). Существующие данные о частоте и характере поражения глаз сфокусированы преимущественно на гранулематозе с полиангиитом (ГПА), в то время как при микроскопическом полиангиите (МПА) и эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА) эта патология изучена недостаточно.

Цель исследования – проанализировать частоту и характер поражения глаз при ГПА в сравнении с другими АНЦА-СВ.

Материал и методы. Изучены данные 174 пациентов с АНЦА-СВ, в том числе 113 с ГПА, 35 с МПА и 26 с ЭГПА, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2023 по 2025 г. Проведен анализ демографических и клинических показателей.

Результаты и обсуждение. Поражение глаз выявлено у 55 (31,6%) из 174 пациентов, наиболее часто – при ГПА (n=50, 44,2%), реже – при МПА (n=4, 11,4%) и ЭГПА (n=1, 3,8%). Самыми распространенными проявлениями были эписклерит/склерит (n=36, 65,5%), краевая язва роговицы (n=11, 20%), увеит (n=16, 29%), а также псевдотумор орбиты (n=13, 23,6%). У 31 (56,4%) пациента наблюдался один вариант поражения глаз, у 24 (43,6%) – два и более. Поражение органа зрения прямо коррелировало с уровнем АНЦА-протеиназы 3 (ПР3) и обратно – с концентрацией АНЦА-миелопероксидазы. Наиболее частым глазным осложнением была катаракта (n=23, 42%). Необратимая потеря зрения отмечена только у больных ГПА (n=5, 4,4%).

Заключение. Поражение органа зрения выявлено у трети пациентов с АНЦА-СВ, особенно при ГПА и АНЦА-ПР3-позитивном статусе. Частота необратимой потери зрения остается высокой.

Ключевые слова: васкулит; антинеитрофильные цитоплазматические антитела; поражение глаз.

Контакты: Татьяна Магомедалиевна Решетняк; t_reshetnyak@yahoo.com

Для цитирования: Решетняк ТМ, Воркель ЕН, Лисицына ТА, Давыдова ГА, Ковалева ЛА, Супрун МД, Нурбаева КС, Ли́ла АМ. Поражение глаз при васкулите, ассоциированном с антинеитрофильными цитоплазматическими антителами. Современная ревматология. 2026;20(3):36–42. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-36-42>

Ocular involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis Reshetnyak T.M.^{1,2}, Vorkel E.N.¹, Lisitsyna T.A.¹, Davydova G.A.³, Kovaleva L.A.³, Suprun M.D.¹, Nurbaeva K.S.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

³14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya Street, Moscow 105062, Russia

Ocular involvement is a common and potentially disabling manifestation of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis (AAV). Available data on the frequency and pattern of ocular involvement are focused mainly on granulomatosis with polyangiitis (GPA), whereas they remain insufficiently studied in microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Objective: to analyze the frequency and patterns of ocular involvement in GPA compared with other AAV.

Material and methods. Data from 174 patients with AAV were analyzed, including 113 with GPA, 35 with MPA, and 26 with EGPA, who were followed up at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology from 2023 to 2025. Demographic and clinical parameters were analyzed.

Results and discussion. Ocular involvement was identified in 55 (31.6%) of 174 patients, most often in GPA (n=50, 44.2%), less often in MPA (n=4, 11.4%) and EGPA (n=1, 3.8%). The most common manifestations were episcleritis/scleritis (n=36, 65.5%), peripheral corneal ulceration

($n=11$, 20%), uveitis ($n=16$, 29%), and orbital pseudotumor ($n=13$, 23.6%). In 31 (56.4%) patients, one type of ocular involvement was present; in 24 (43.6%), two or more. Ocular involvement correlated positively with anti-proteinase 3 (PR3)-ANCA levels and negatively with anti-myeloperoxidase (MPO)-ANCA concentrations. The most common ocular complication was cataract ($n=23$, 42%). Irreversible vision loss was observed only in patients with GPA ($n=5$, 4.4%).

Conclusion. Ocular involvement was detected in one third of patients with AAV, especially in GPA with PR3-ANCA-positive status. The frequency of irreversible vision loss remains high.

Keywords: vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; ocular involvement.

Contact: Tatyana Magomedalieva Reshetnyak; t_reshetnyak@yahoo.com

For citation: Reshetnyak TM, Vorkel EN, Lisitsyna TA, Davydova GA, Kovaleva LA, Suprun MD, Nurbaeva KS, Lila AM. Ocular involvement in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):36–42 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-36-42>

Ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими аутоантителами (АНЦА) системный васкулит (АНЦА-СВ) представляет собой группу редких, но потенциально фатальных аутоиммунных заболеваний, характеризующихся некротизирующим воспалением преимущественно мелких сосудов [1–3]. К АНЦА-СВ относят три основные нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА). Патогенез АНЦА-СВ является многокомпонентным, однако ключевую роль играет активация нейтрофилов аутореактивными АНЦА, направленными против белков цитоплазмы нейтрофилов – протеиназы 3 (PR3) и миелопероксидазы (МПО), что запускает системное воспаление [4]. АНЦА-СВ может поражать практически любой орган или систему организма, наиболее часто это легкие, почки, верхние дыхательные пути, кожа и нервная система [4].

Поражение глаз при АНЦА-СВ имеет важное клиническое значение, поскольку может быть дебютом заболевания и серьезно влиять на прогноз и качество жизни пациентов. Частота офтальмологических симптомов при АНЦА-СВ колеблется от 7 до 60% в зависимости от нозологической формы [5–13]. Опубликованные данные в основном получены из ретроспективных исследований и могут не полностью отражать реальную частоту поражения глаз. При АНЦА-СВ могут вовлекаться все отделы глаза и глазница с придаточным аппаратом. Наиболее часто поражаются передний отдел глаза (склерит, краевая язва роговицы – КЯР), сосудистая оболочка (увеит) и орбита (псевдотумор, дакриoadенит) [5]. Реже встречаются васкулит сетчатки и окклюзия артерий или вен сетчатки и оптическая невритопатия.

Цель исследования – проанализировать частоту и характер поражения глаз при ГПА в сравнении с другими АНЦА-СВ.

Материал и методы. В одноцентровое ретроспективно-проспективное исследование были включены пациенты старше 18 лет с достоверным диагнозом АНЦА-СВ, находившиеся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2023 по 2025 г. Диагноз АНЦА-СВ устанавливался на основании совокупности критериев: клиническая картина, лабораторные данные, результаты инструментальных исследований, а также данных гистологического анализа при наличии биопсийного материала. Все пациенты соответствовали классификационным критериям, разработанным совместно экспертами ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for

Rheumatology) в 2022 г. для ГПА, МПА и ЭГПА [14–16]. Активность заболевания оценивалась по Бирмингемскому индексу активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, версия 3) [17], повреждение органов – по индексу повреждения при васкулите (Vasculitis Damage Index, VDI) [18].

В исследование было включено 174 пациента с верифицированным диагнозом АНЦА-СВ: 113 (65%) с ГПА, 35 (20%) с МПА и 26 (15%) с ЭГПА. Медиана возраста на момент дебюта заболевания во всей когорте составила 50 [36; 59] лет. Преобладали женщины ($n=111$, 63,8%). Диагноз АНЦА-СВ был подтвержден при морфологическом исследовании у 59 (34%) из 174 пациентов, в том числе при биопсии тканей орбиты у 7 (12%).

АНЦА-позитивность выявлена у 138 (79%) из 174 больных. Частота позитивности по АНЦА при МПА составила 94,3%, при ГПА – 81,4%, при ЭГПА – 50%.

Офтальмологические поражения детализировали по типу вовлечения, времени манифестации относительно диагноза АНЦА-СВ, количеству проявлений у каждого больного. Пациенты с АНЦА-СВ при наличии клинических симптомов со стороны органа зрения проходили обследование у офтальмолога в НИИР им. В.А. Насоновой и в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. Часть данных получена и проанализирована ретроспективно.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №20 от 12.10.2023), у пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием пакета статистического анализа Statistica (Software Inc., США). Числовые данные представлены как медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Категориальные значения выражены в процентах. Корреляционный анализ проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Категориальные переменные анализировали с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Поражение органа зрения у больных АНЦА-СВ. Глазные проявления на определенном этапе заболевания возникли у 55 (31,6%) из 174 пациентов, статистически значимо чаще у

Таблица 1. Структура и частота глазных проявлений у пациентов с АНЦА-СВ
Table 1. Structure and frequency of ocular manifestations in patients with AAV

Тип поражения	Пациенты с поражением глаз (n=55), n (%)	Все пациенты (n=174), %
Поражение склеры и роговицы		
Эписклерит/склерит, <i>в том числе:</i>	36 (65,4)	20,7
склерит передний диффузный	6 (11)	3,45
склерит передний узелковый	2 (3,6)	1,15
склерит передний некротизирующий	12 (21,8)	6,9
КЯР	11 (20)	6,3
Поражение сосудистой оболочки		
Увеит, <i>в том числе:</i>	16 (29)	9,2
передний	10 (18,2)	5,75
панувеит	6 (11)	3,45
Поражение орбиты		
Псевдотумор орбиты	13 (23,6)	7,5
Дакриоаденит	6 (11)	3,45
Офтальмоплегия	4 (7,3)	2,3
Миозит	3 (5,5)	1,7
Поражение сетчатки		
Окклюзия сосудов сетчатки	1 (1,8)	0,6
Васкулит сетчатки	2 (3,64)	1,15
Ретинопатия с геморрагиями	2 (3,64)	1,15
Макулярный отек/разрыв сетчатки	3 (5,5)	1,7
Отслойка сетчатки	3 (5,5)	1,7
Поражение зрительного нерва		
Неврит зрительного нерва	2 (3,64)	1,15
Компрессионная невропатия зрительного нерва	2 (3,64)	1,15

мужчин (n=26, 41,3%), чем у женщин (n=29, 26,1%), p=0,04. Пациенты с поражением органа зрения и его отсутствием были сопоставимы по возрасту. Поражение глаз чаще встречалось при ГПА (n=50, 44,2%), реже – при МПА (n=4, 11,4%) и ЭГПА (n=1, 3,8%).

Поражение глаз в дебюте АНЦА-СВ зарегистрировано у 49 (28,16%) пациентов. У 3 (1,7%) больных заболевание протекало как изолированное поражение органа зрения: у 2 выявлен псевдотумор орбиты (оба АНЦА-негативные), диагноз в обоих случаях подтвержден результатами гистологического исследования материала, полученного из орбиты. Еще у 1 пациента отмечалось сочетание некротизирующего склерита и переднего увеита с высокой позитивностью по АНЦА к ПР3.

Частыми офтальмологическими проявлениями были: эписклерит/склерит, в том числе некротизирующий склерит – в 12 (60%) из 20 случаев; увеит, псевдотумор орбиты (табл. 1). В 9 (82%) случаях КЯР сочеталась со склеритом. Поражение сетчатки наблюдалось у 8 (4,6%) из 174 пациентов, у 2 из них отмечались сочетанные заболевания. У 16 (75%) пациентов диагностирован увеит. Монопоражение (макулярный разрыв) имелось у 1 пациента с ГПА, ассоциированным с АНЦА-МПО, на фоне высокой активности АНЦА-СВ. Поражение зрительного нерва выявлено у 4 (2,3%) из 174 пациентов: у 3 оно сочеталось с псевдотумором орбиты или дакриоаденитом, у 1 – с панувеитом.

При ГПА спектр поражений был наиболее широким и характеризовался вовлечением всех отделов глаза и глазницы (табл. 2). Псевдотумор орбиты, КЯР и поражение зрительного нерва встречались только при ГПА. При МПА выявлялись эписклерит/склерит и единичные случаи увеита, дакриоаденита и поражение сетчатки. При ЭГПА зарегистрирован 1 случай эписклерита.

У 31 (56,4%) из 55 пациентов с офтальмологической патологией отмечалось поражение одной из анатомических структур глаза и/или орбиты, у 10 (18,2%) – 2, у 14 (25,4%) – 3 и более.

Частота поражения глаз при локальном и генерализованном вариантах ГПА была сопоставимой (p=0,17). При локальных вариантах ГПА офтальмологический фенотип встречался у 10 (62,5%) из 16 пациентов, а при генерализованном ГПА – у 40 (41,2%) из 97.

В группе с поражением органа зрения (n=55) преобладали пациенты с АНЦА-ПР3 (34, 62%), тогда как АНЦА-МПО выявлены в меньшем числе случаев (8, 14,5%). В группе без офтальмологической патологии (n=119) АНЦА-ПР3 обнаружены у 45 (37,8%) пациентов, а АНЦА-МПО – у 43 (36,1%), т. е. доля больных с АНЦА-МПО в этой группе оказалась значительно большей, чем в группе с поражением органа зрения (p=0,004). Количество АНЦА-негативных пациентов было сопоставимым в обеих группах: 11 (20%) с поражением глаз и 25 (21%) с его отсутствием.

Таблица 2. Спектр офтальмологической патологии в зависимости от нозологической формы АНЦА-СВ, n (%)
Table 2. Spectrum of ophthalmic pathology depending on the nosological form of AAV, n (%)

Тип поражения	ГПА, n=113 (1)	МПА, n=35 (2)	ЭГПА, n=26 (3)	p
Поражение склеры и роговицы				
Эписклерит/склерит, в том числе:	32 (28,3)	3 (8,6)	1 (3,85)	p ₁₋₂ =0,01
склерит передний диффузный	5 (4,45)	1 (2,9)	—	p ₁₋₃ =0,005
склерит передний узелковый	1 (0,9)	1 (2,9)	—	p ₂₋₃ =0,63
склерит передний некротизирующий	12 (10,6)	—	—	—
КЯР	11 (9,7)	—	—	0,04
Поражение сосудистой оболочки				
Увеит, в том числе:	15 (13,3)	1 (2,9)	—	p ₁₋₂ =0,12
передний	10 (8,85)	—	—	p ₁₋₃ =0,07
панувеит	5 (4,45)	1 (2,9)	—	p ₂₋₃ =0,99
Поражение орбиты				
Псевдотумор орбиты	13 (11,5)	—	—	0,03
Дакриоаденит	5 (4,45)	1 (2,9)	—	—
Офтальмоплегия	4 (3,5)	—	—	—
Миозит	3 (2,65)	—	—	—
Поражение сетчатки				
Окклюзия сосудов сетчатки (артерий)	1 (0,9)	—	—	—
Васкулит сетчатки	1 (0,9)	1 (2,9)	—	—
Ретинопатия с геморрагиями	2 (1,8)	—	—	—
Макулярный отек/разрыв сетчатки	3 (2,65)	—	—	—
Отслойка сетчатки	3 (2,65)	—	—	—
Поражение зрительного нерва				
Неврит зрительного нерва	2 (1,75)	—	—	—
Компрессионная невропатия зрительного нерва	2 (1,75)	—	—	—

Поражение органа зрения коррелировало с позитивностью по АНЦА-ПР3 как на момент исследования, так и в дебюте АНЦА-СВ ($r=0,22$, $r=0,24$ соответственно; $p<0,05$). Обратная корреляция как на момент исследования, так и в дебюте АНЦА-СВ ($r=-0,18$, $r=-0,34$ соответственно; $p<0,05$) отмечалась с АНЦА-МПО.

Выявлены различия в спектре офтальмологических заболеваний в зависимости от серологического статуса (рис. 1).

У пациентов с заболеваниями глаз значимо реже встречались конституциональные проявления и поражение легких (рис. 2). Другая органная патология не ассоциировалась с вовлечением органа зрения.

Офтальмологические осложнения АНЦА-СВ. Осложнения со стороны органа зрения наблюдались у 73 (42%) из 174 пациентов и регистрировались у 35 (63,6%) из 55 больных с офтальмологической патологией. Частота офтальмологических осложнений не различалась между нозологическими формами АНЦА-СВ. Катаракта выявлена у 60 (34%) из 174 пациентов: у 23 (42%) из 55 с глазными проявлениями АНЦА-СВ и у 37 (32%) из 119 без вовлечения органа зрения. Наличие катаракты при АНЦА-СВ коррелировало с возрастом пациентов ($r=0,26$), общей длительностью заболевания ($r=0,3$), продолжительностью приема глюкокортикоидов (ГК, $r=0,36$), а также с максимальной и стартовой дозой ГК ($r=0,15$ и $r=0,17$ соответственно), $p<0,05$.

Другие осложнения включали изменения сетчатки ($n=4$), атрофию зрительного нерва ($n=3$) и костную деструкцию ($n=8$) и были зарегистрированы только у пациентов с ГПА. У 1 пациента без признаков поражения органа зрения, ассоциированного с АНЦА-СВ, костная деструкция стенок орбиты развилась вследствие распространения гранулематозного воспаления из пазух носа.

На момент включения в исследование потеря зрения из-за осложнений выявлена у 5 пациентов (у 4,4% с ГПА, у 9,1% с поражением глаз), преимущественно с АНЦА-ПР3-позитивным статусом, в том числе билатеральная у 1 больного. В одном случае потере зрения предшествовал двусторонний псевдотумор орбиты с развитием компрессии зрительного нерва, в другом – сочетание нескольких глазных проявлений (некротизирующий склерит, КЯР и панувеит), которые явились причиной потери зрения. Исходом офтальмологических заболеваний была энуклеация глазного яблока вследствие псевдотумора орбиты (у 2 пациентов) и некротизирующего склерита в сочетании с КЯР (у 1 больной).

Обсуждение. Частота офтальмологических проявлений при АНЦА-СВ составила 31,6%, что сопоставимо с данными крупных исследований, в которых этот показатель широко варьируется (от 7 до 60%) в зависимости от фенотипа АНЦА-СВ [5–13]. Максимальная частота офтальмологической патологии в нашей работе отмечена при ГПА (44,2%), что согласуется с результатами как отечественных (50%) [12], так и

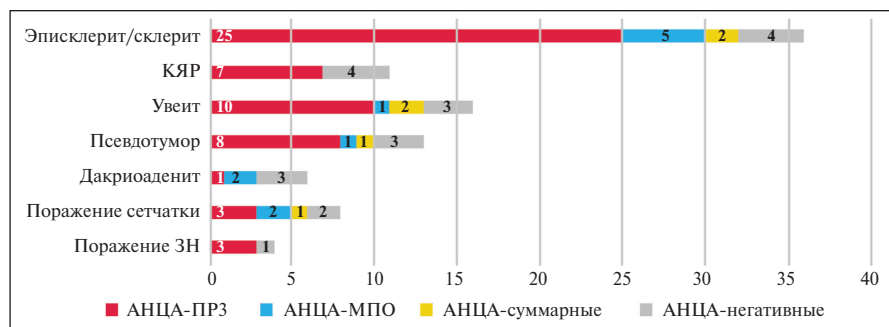


Рис. 1. Спектр офтальмологических заболеваний у больных АНЦА-СВ в зависимости от серологического статуса. ЗН – зрительный нерв

Fig. 1. Spectrum of ophthalmic diseases in patients with AAV depending on serological status. ON – optic nerve

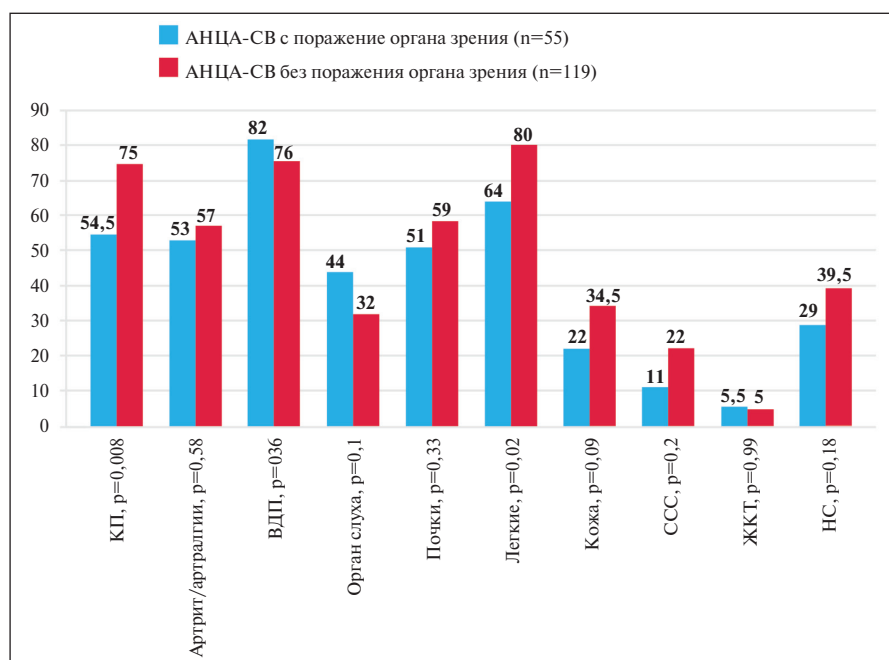


Рис. 2. Частота поражения других органов в зависимости от вовлечения органа зрения, %. КП – конституциональные проявления; ВДП – верхние дыхательные пути;

ССС – сердечно-сосудистая система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НС – нервная система

Fig. 2. Frequency of other organ involvement depending on ocular involvement, %.

CS – constitutional symptoms; URT – upper respiratory tract; CVS – cardiovascular system; GI – gastrointestinal tract; NS – nervous system

зарубежных (30–60%) авторов [5–11, 13]. При МПА частота глазных проявлений составила 11,4% против 7,1–8,9% в других когортах [7–9], при ЭГПА – 3,8%, по данным литературы – 9,9–18,18% [7–9].

В нашем исследовании дебют заболевания с офтальмологической симптоматики отмечался в 28,16% случаев. Наличие у 3 (1,7%) пациентов (в том числе у 2 АНЦА-негативных с псевдотумором орбиты) изолированных офтальмологических проявлений подчеркивает важность настороженности офтальмологов в отношении АНЦА-СВ в случаях рефрактерных к стандартной терапии воспалительных заболеваний глаз и включения АНЦА-СВ в круг дифференциальной диагностики, независимо от наличия системных проявлений и статуса АНЦА.

Несколько большая частота поражения органа зрения при локальной форме ГПА по сравнению с генерализованной (62,5% против 41,2%) в нашей работе согласуется с данными других авторов [19].

Частота эписклерита и склерита (у 20,7% из 174 пациентов с АНЦА-СВ и у 64,5% из 55 с поражением глаз) и связь с позитивностью по АНЦА-ПР3 сопоставимы с показателями, приводимыми в литературе [5, 7, 8]. Эписклерит в основном отражает активность системного воспаления и обычно полностью регрессирует при достижении ремиссии АНЦА-СВ. Склерит (в нашем исследовании – передний некротизирующий) характеризуется интенсивной болью, не купирующейся анальгетиками. Особую опасность представляет некротизирующая форма, выявленная у 60% пациентов со склеритом, которая создает серьезную угрозу для зрения и сохранения глаза как органа в связи с высоким риском истончения склеры с пролапсом внутренних оболочек (стафилома). Высокая частота некротизирующего склерита (у 2/3 пациентов) [20], а также риск прогрессирования процесса, обуславливают необходимость офтальмологического мониторинга и в период ремиссии заболевания. Склеромаляция (истончение склеры без воспаления), которая часто встречается при ревматоидном артрите [21], не характерна для АНЦА-СВ.

Изолированное поражение роговицы при АНЦА-СВ встречается крайне редко. По нашим данным, КЯР в большинстве случаев (80%) сочеталась со склеритом, она диагностирована у 6,3% больных АНЦА-СВ и у 20% с поражением органа зрения на фоне ГПА. Патогенез КЯР связан с васкулитом передних цилиарных артерий.

В настоящем исследовании частота увеита (у 29% пациентов с поражением органа зрения) была выше, чем в работах других авторов (9%) [5, 8]. Большинство пациентов (62,5%) с увеитом были позитивны по АНЦА-ПР3. Преобладал передний увеит (62,5%), реже встречался панувеит (37,5%). Поражение орбиты (псевдотумор) имеет характерную симптоматику, включающую экзофтальм, периорбитальный отек, интенсивную распирающую боль в ретробульбарной области, диплопию, ограничение подвижности глазного яблока и снижение зрения. В отдаленном периоде возможно развитие энофтальма, обусловленного фиброзом орбитальной клетчатки. Поражение глазницы при ГПА встречается в 6,6–23% случаев [5–9, 19]. Псевдотумор орбиты в нашей когорте был выявлен только при ГПА – у 11,5% пациентов (в группе с поражением органа

зрения – у 23,6%) и являлся третьим по частоте проявлением после эписклерита/склерита и увеита. У 8 (61,5%) из 15 больных с псевдотумором наблюдалась позитивность по АНЦА-ПРЗ.

Поражение зрительного нерва мы выявили только у пациентов с ГПА (3,5%): неврит и компрессионная невропатия в 3 из 4 случаев были связаны с поражением орбиты.

Патология сетчатки также считается редким офтальмологическим проявлением у пациентов с АНЦА-СВ [9], в нашей группе она отмечена у 7 (6,2%) пациентов с ГПА. В отличие от других исследований, в которых сообщается об относительно высокой частоте изменений сетчатки (9,09–22,2%) при ЭГПА (как правило, это ретиальный васкулит) [7, 8], у наших пациентов данная патология не выявлялась. Ретиальный васкулит, ретинопатия с геморрагиями, макулярный отек/разрыв, отслойка сетчатки, могут быть проявлениями активности увеита либо результатом окклюзии сосудов. У 75% наших пациентов с поражением сетчатки диагностирован увеит как проявление васкулита.

Различия в офтальмологической патологии в целом связаны с нозологическими формами АНЦА-СВ и позитивностью по АНЦА. Продемонстрирована положительная корреляция между поражением глаз и наличием АНЦА-ПРЗ, что обусловлено преобладанием в этой подгруппе пациентов с ГПА. Для АНЦА-МПО-фенотипа (чаще это пациенты с МПА и ЭГПА) было характерно развитие склерита и эписклерита [5]. Наиболее распространенными офтальмологическими проявлениями у АНЦА-негативных пациентов являлись поражение орбиты и придаточного аппарата глаза (дакриоаденит и псевдотумор орбиты), а также КЯР.

Связь между офтальмологической патологией и поражением других органов и систем остается дискуссионной и недостаточно изученной. Сообщалось об ассоциации между глазными проявлениями АНЦА-СВ и поражением ЛОР-органов по данным однофакторного анализа у 50 пациентов [13]. В другой работе многофакторный анализ показал, что

при ГПА дакриоцистит/обструкция слезных путей ассоциировались с синопозальными проявлениями, при МПА глазные симптомы были связаны с потерей слуха [8]. В настоящем исследовании у пациентов с офтальмологической патологией реже встречались конституциональные проявления и поражение легких.

Из осложнений со стороны органа зрения в нашей когорте чаще всего наблюдались катаракта и тяжелые исходы при ГПА (необратимые изменения в центральной зоне сетчатки, компрессия с последующей атрофией зрительного нерва и в исходе – слепота). Более чем у половины пациентов с катарактой отсутствовали специфические глазные проявления васкулита, что исключает связь с основным заболеванием и является следствием терапии ГК. Возраст может быть одной из причин развития катаракты. Появление таргетных препаратов (авакопан) [22] обеспечивает возможность более быстрого снижения дозы ГК и широкого внедрения стероид-сберегающих стратегий лечения. Все случаи (4,5%) необратимой потери зрения и энуклеация глазного яблока зарегистрированы у пациентов с ГПА, часто на фоне поражения орбиты. По данным литературы, у 5,3% пациентов с ГПА воспалительное заболевание глаз привело к необратимой потере зрения [12].

Заключение. Наше исследование подтверждает, что офтальмологические проявления – частая и клинически значимая патология при АНЦА-СВ, особенно при ГПА и АНЦА-ПРЗ-фенотипе, с потенциально инвалидизирующими поражениями орбиты.

Благодарность

Авторы выражают искреннюю признательность сотрудникам отделения специализированной медицинской помощи ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» – врачам-офтальмологам Ф.Р. Сайфуллиной и С.В. Лысенковой за ценный вклад в обследование пациентов и верификацию офтальмологических диагнозов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Бекетова ТВ. Алгоритм диагностики системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами. *Терапевтический архив.* 2018;90(5):13-21. Beketova TV. Diagnostic algorithm for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(5):13-21. (In Russ.).
- Новиков ПИ, Семенкова ЕН, Моисеев СВ. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клиническая фармакология и терапия.* 2013;22(1):70-74. Novikov PI, Semenkova EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitides. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2013;22(1):70-74. (In Russ.).
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Aug;6(1):71. doi: 10.1038/s41572-020-0204-y.
- Ungprasert P, Crowson CS, Cartin-Ceba R, et al. Clinical characteristics of inflammatory ocular disease in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Oct 1;56(10):1763-1770. doi: 10.1093/rheumatology/kex261.
- Dammacco R, Biswas J, Mohanan-Earatt A, et al. The eye is a common site of granulomatosis with polyangiitis. A collaborative study. *BMC Ophthalmol.* 2023 Jan 18;23(1):26. doi: 10.1186/s12886-022-02743-x.
- Liu S, Xu M, Zhao X, et al. Ocular manifestations in ANCA-associated vasculitis: a comprehensive analysis from Chinese medical centers. *Clin Rheumatol.* 2024 Sep;43(9):2899-2910. doi: 10.1007/s10067-024-07034-y.
- Junek ML, Zhao L, Garner S, et al. Ocular manifestations of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2023 Jul 5;62(7):2517-2524. doi: 10.1093/rheumatology/keac663.
- Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, et al. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Apr;42(5):507-14. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.08.003.
- Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol.* 2001 May;28(5):1025-32.
- Tarabishy AB, Schulte M, Papaliodis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010 Sep-Oct;55(5):429-44. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.12.003.
- Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Sep;256(9):1751-1756. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9.
- Hinojosa-Azaola A, Garcia-Castro A, Juarez-Flores A, Recillas-Gispert C. Clinical

- significance of ocular manifestations in granulomatosis with polyangiitis: association with sinonasal involvement and damage. *Rheumatol Int.* 2019 Mar;39(3):489-495. doi: 10.1007/s00296-019-04242-7.
14. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar; 81(3):315-320. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795.
15. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):309-314. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221794.
16. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Mar;81(3):321-326. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221796.
17. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279.
18. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997 Feb;40(2):371-80. doi: 10.1002/art.1780400222.
19. Исмаилова ДС, Новиков ПИ, Груша ЯО и др. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. *Терапевтический архив.* 2017; 89(5):69-73.
- Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, et al. The frequency of ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and their relationship to systemic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;134(5):178-185. (In Russ.).
20. Gu J, Zhou S, Ding R, et al. Necrotizing scleritis and peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmol Ther.* 2013 Dec;2(2):99-111. doi: 10.1007/s40123-013-0016-1.
21. Bielefeld P, Saadoun D, Heron E, et al. Scleritis and systemic diseases: What should know the internist? *Rev Med Interne.* 2018 Sep;39(9):711-720. doi: 10.1016/j.revmed.2018.02.001.
22. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
03.12.2025/14.02.2026/25.02.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Изучение иммунопатологии и терапевтических подходов при системных ревматических заболеваниях», фрагмент № 5 из FST 06-2025.

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

The article was prepared within the framework of the fundamental scientific topic "The study of immunopathology and therapeutic approaches in systemic rheumatic diseases", fragment № 5 of the FST 06-2025.

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

Решетняк Т.М. <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Воркель Е.Н. <https://orcid.org/0000-0001-8864-7623>
Лисицына Т.А. <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>
Давыдова Г.А. <https://orcid.org/0000-0003-4215-7084>
Ковалева Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-6239-9553>
Супрун М.Д. <https://orcid.org/0000-0001-5285-8226>
Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Подходы к терапии метаболического фенотипа остеоартрита: эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной неденатурированным коллагеном 2-го типа, витаминами группы В, гингеролом и аскорбиновой кислотой

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

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

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

Цель исследования – оценить эффективность фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра, представляющего собой комбинацию глюкозамина (Г, 1500 мг), хондроитина сульфата (ХС, 1000 мг), неденатурированного коллагена 2-го типа (НК2, 40 мг), комплекса витаминов группы В, витамина С (100 мг) и экстракта корня имбиря (300 мг), у пациентов с метаболическим фенотипом ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование включено 29 женщин 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence (установленным в соответствии с классификационными критериями ACR) и метаболическим синдромом, болью при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подписавших информированное согласие. Средний возраст пациенток составил $62,4 \pm 6,9$ года. Медиана боли по ВАШ исходно – 63 [54; 75] мм. Все пациентки в течение 6 мес получали фармаконутрицевтик Терафлекс Ультра перорально по 2 капсулы 2 раза в день; последующие 3 мес – период наблюдения и оценка эффекта последействия. Длительность исследования – 9 мес.

Результаты и обсуждение. Результаты исследования продемонстрировали статистически значимый клинический эффект фармаконутрицевтика у пациенток с метаболическим ОА КС на протяжении 6-месячного курса терапии и в последующий период наблюдения. Через 1 мес лечения отмечалось значимое ($p < 0,01$) уменьшение боли при ходьбе в анализируемом КС по ВАШ, которое сохранялось в течение всего лечебного периода и через 3 мес после его завершения. Снижение боли до < 40 мм по ВАШ через 1 мес терапии достигнуто у 48,3% больных, через 3 мес – у 66,7%, а через 6 мес – у 81,5%. В период наблюдения у большинства пациенток (77,7%) уровень боли по ВАШ сохранялся на уровне < 40 мм. На фоне применения фармаконутрицевтика выявлено значимое улучшение всех параметров опросника WOMAC: уменьшение боли (исходно – 246 [159; 320] мм, через 1 мес – 173,5 [116; 199] мм, через 3 мес – 119 [70; 186] мм, через 6 мес – 84 [48; 157] мм, через 9 мес – 73 [42; 106] мм; $p < 0,01$ для всех показателей по сравнению с исходными данными); уменьшение скованности (исходно – 101 [63; 129] мм, через 1 мес – 69,5 [36,5; 90] мм, через 3 мес – 46 [23; 85] мм, через 6 мес – 36 [19; 74] мм, через 9 мес – 24 [15; 51] мм; $p < 0,01$ для всех показателей по сравнению с исходными данными); уменьшение функциональной недостаточности (исходно – 932 [610; 1085] мм, через 1 мес – 660,5 [459; 767] мм, через 3 мес – 463 [323; 748] мм, через 6 мес – 309 [211; 559] мм, через 9 мес – 265 [189; 440] мм; $p < 0,01$ для всех показателей по сравнению с исходными данными). У всех обследованных в течение 6 мес лечения и в период наблюдения определялось значимое улучшение показателей KOOS ($p < 0,01$), качества жизни по EQ 5D, оценки состояния здоровья пациентом по ВАШ ($p < 0,01$). В результате терапии большинство пациенток отказались от регулярного применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Заключение. У больных с метаболическим фенотипом ОА фармаконутрицевтик Терафлекс Ультра (комбинация ХС, Г, НК2, витаминов группы В, витамина С и экстракта корня имбиря) продемонстрировал значимый клинический эффект, который сопровождался уменьшением боли, улучшением функции сустава и качества жизни, снижением потребности в НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; метаболический фенотип остеоартрита; хондроитина сульфат; глюкозамин; неденатурированный коллаген 2-го типа.

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

Для цитирования: Стребкова ЕА, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Савушкина НМ, Шарапова ЕП, Короткова ТА, Хальметова АР, Кудинский ДМ, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Подходы к терапии метаболического фенотипа остеоартрита: эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, дополненной неденатурированным коллагеном 2-го типа, витаминами группы В, гингеролом и аскорбиновой кислотой. Современная ревматология. 2026;20(3):43–52. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-43-52>

Approaches to therapy of the metabolic phenotype of osteoarthritis: efficacy of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with undenatured type 2 collagen, B vitamins, gingerol, and ascorbic acid

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

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

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

Objective: to evaluate the efficacy of the nutraceutical Teraflex Ultra, a combination of glucosamine (G, 1500 mg), chondroitin sulfate (CS, 1000 mg), undenatured type 2 collagen (UC-2, 40 mg), a B-vitamin complex, vitamin C (100 mg), and ginger root extract (300 mg), in patients with the metabolic phenotype of knee osteoarthritis (OA).

Material and methods. This prospective randomized study included 29 women aged 40–75 years with a definite diagnosis of knee OA stage I–III according to Kellgren–Lawrence (established in accordance with the ACR classification criteria) and metabolic syndrome, pain on walking ≥ 40 mm on the visual analog scale (VAS), who provided informed consent. Mean age was 62.4 ± 6.9 years. Median baseline VAS pain was 63 [54; 75] mm. All patients received the nutraceutical Teraflex Ultra orally, 2 capsules twice daily for 6 months; the subsequent 3 months constituted the follow-up period with assessment of the carryover effect. Study duration was 9 months.

Results and discussion. The study results demonstrated a statistically significant clinical effect of the nutraceutical in patients with metabolic knee OA during the 6-month treatment course and the subsequent follow-up period. After 1 month of treatment, a significant ($p < 0.01$) reduction in pain on walking in the analyzed knee according to VAS was observed; it persisted throughout the treatment period and 3 months after completion. A reduction of pain to < 40 mm on VAS after 1 month of therapy was achieved in 48.3% of patients, after 3 months in 66.7%, and after 6 months in 81.5%. During follow-up, in most patients (77.7%) VAS pain remained < 40 mm. Treatment was associated with significant improvement in all WOMAC parameters: decreased pain (baseline 246 [159; 320] mm; 1 month 173.5 [116; 199] mm; 3 months 119 [70; 186] mm; 6 months 84 [48; 157] mm; 9 months 73 [42; 106] mm; $p < 0.01$ for all comparisons vs baseline); decreased stiffness (baseline 101 [63; 129] mm; 1 month 69.5 [36.5; 90] mm; 3 months 46 [23; 85] mm; 6 months 36 [19; 74] mm; 9 months 24 [15; 51] mm; $p < 0.01$ for all comparisons vs baseline); decreased functional limitation (baseline 932 [610; 1085] mm; 1 month 660.5 [459; 767] mm; 3 months 463 [323; 748] mm; 6 months 309 [211; 559] mm; 9 months 265 [189; 440] mm; $p < 0.01$ for all comparisons vs baseline). In all patients during the 6 months of treatment and the follow-up period, significant improvement in KOOS scores ($p < 0.01$), quality of life according to EQ-5D, and patient global health assessment by VAS ($p < 0.01$) was observed. As a result of the therapy, most patients discontinued regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Conclusion. In patients with the metabolic phenotype of OA, the nutraceutical Teraflex Ultra (a combination of CS, G, UC-2, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract) demonstrated a significant clinical effect accompanied by reduced pain, improved joint function and quality of life, and decreased need for NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis; metabolic phenotype of osteoarthritis; chondroitin sulfate; glucosamine; undenatured type 2 collagen.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Strebkova; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

For citation: Strebkova EA, Taskina EA, Kashevarova NG, Savushkina NM, Sharapova EP, Korotkova TA, Khalmetova AR, Kudinsky DM, Alekseeva LI, Lila AM. Approaches to therapy of the metabolic phenotype of osteoarthritis: efficacy of a combination of glucosamine and chondroitin sulfate supplemented with undenatured type 2 collagen, B vitamins, gingerol, and ascorbic acid. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):43–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-43-52>

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее значимых медико-социальных проблем современной ревматологии, ведущая причина хронической скелетно-мышечной боли и стойкой утраты трудоспособности [1]. Согласно данным крупномасштабных эпидемиологических работ и исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease, GBD), с 1990 по 2021 г. наблюдалась устойчивая тенденция к росту ключевых показателей, отражающих бремя ОА: распространенности, заболеваемости и количества лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (Disability-Adjusted Life Year, DALY). Так, у 606,99 млн человек (95% ДИ 537,87–670,52) диагностирован ОА различной локализации. Количественный анализ демонстрирует, что совокупное число случаев ОА в мире за указанный период увеличилось на несколько десятков процентов, а показатель DALY повысился пропорционально, что свидетельствует о росте не только числа заболевших, но и влияния последствий заболевания [2].

Метаболический синдром (МС) и его компоненты (абдоминальное ожирение, гипергликемия, дислипидемия, артериальная гипертензия — АГ) выступают значимыми предикторами развития ОА и часто выявляются у пациентов с уже установленным диагнозом, формируя клинически значимую коморбидность и метаболический фенотип ОА. В ряде масштабных когортных исследований показана значимая связь МС с риском возникновения ОА. Так, в проспективном исследовании Британского биобанка ($n=370\,311$, длительность наблюдения — 12,5 года) ОА был диагностирован у 45 581 пациента. При этом на фоне МС риск развития ОА был на 15% выше (коэффициент риска, КР 1,15; 95% доверительный интервал, ДИ 1,12–1,19), чем в отсутствие МС. Было проанализировано и влияние компонентов МС на вероятность развития ОА: абдоминальное ожирение увеличивало данный риск на 58% (КР 1,58; 95% ДИ 1,5–1,66), гипергликемия — на 13% (КР 1,13; 95% ДИ 1,1–1,15), гипертриглицеридемия —

на 7% (КР 1,07; 95% ДИ 1,05–1,09) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – на 5% (КР 1,05; 95% ДИ 1,02–1,07) [3]. В более позднем проспективном исследовании (n=26 786) также было продемонстрировано значимое влияние МС и его компонентов на развитие ОА. В этой работе наличие МС повышало вероятность возникновения ОА на 32% (КР 1,32; 95% ДИ 1,18–1,48). Кроме того, сделан акцент на более существенном влиянии на данный риск увеличения окружности талии (ОТ) как основного компонента МС. Показано, что при ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин риск развития ОА любой локализации возрастает на 35% (КР 1,35; 95% ДИ 1,18–1,55), ОА коленного сустава (КС) – на 61% (КР 1,61; 95% ДИ 1,30–1,98), а ОА тазобедренного сустава – на 30% (КР 1,30; 95% ДИ 1,00–1,68). В данном исследовании также была подтверждена связь числа компонентов МС с вероятностью возникновения ОА: при наличии 4–5 составляющих МС она оказалась наиболее высокой [4].

Накоплены существенные доказательства влияния числа компонентов МС и на клинические проявления ОА. В проспективном исследовании, проведенном нами в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой), были продемонстрированы прямые значимые связи ($p < 0,05$) между увеличением числа компонентов МС и худшими клиническими (боль, скованность, нарушение функции КС) и рентгенологическими параметрами ОА [5]. В других работах также выявлена существенная зависимость между МС и клиническим течением ОА. В наблюдательном исследовании (n=6846) у пациентов с ОА и МС (n=4632, 68%) регистрировались: более интенсивная боль в суставе по визуальной аналоговой шкале – ВАШ (отношение шансов, ОШ 7,3; 95% ДИ 5,4–9,1), снижение качества жизни по EQ-5D – EuroQol-5D (ОШ -8,6; 95% ДИ от -10,2 до -7,0) и более низкая скорость ходьбы (ОШ -0,26; 95% ДИ от -0,3 до -0,23) по сравнению с лицами без МС [6]. В другом исследовании, длительностью 13 лет, также было установлено, что наличие МС, увеличение числа его компонентов коррелируют со многими клиническими проявлениями ОА. В частности, развитие МС у женщин среднего возраста (44±2,9 года) увеличивало вероятность боли в КС в 1,52 раза (соотношение средних значений 1,52; 95% ДИ 1,37–1,70) [7].

Некоторые авторы считают МС также одним из ключевых предикторов прогрессирования ОА. Например, в метаанализе 5 исследований (n=94 965) у пациентов с МС выявлен повышенный риск тяжелого ОА, требующего проведения тотального эндопротезирования КС (скорректированное отношение рисков 1,16; 95% ДИ 1,03–1,30; $p=0,02$) [8].

Таким образом, учитывая эти данные, одними из приоритетных направлений терапии метаболического фенотипа ОА следует считать внедрение междисциплинарного подхода, направленного на коррекцию модифицируемых факторов риска и сопутствующих метаболических заболеваний, а также своевременное назначение базисной терапии ОА и персонализированных реабилитационных программ, что позволит улучшить оказание медицинской помощи таким пациентам.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра, представляющего собой комбинацию глюкозамина (Г, 1500 мг), хондроитина сульфата (ХС, 1000 мг), неденатурированного коллагена 2-го типа (НК2, 40 мг), комплекса витаминов группы В,

витамина С (100 мг) и экстракта корня имбиря (300 мг), у пациентов с метаболическим фенотипом ОА КС.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование было включено 29 женщин 40–75 лет (средний возраст – 62,4±6,9 года) с достоверным диагнозом ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence (установленным в соответствии с классификационными критериями American College of Rheumatology, ACR, 1991) и МС (установленным в соответствии с классификационными критериями Всероссийского научного общества кардиологов, 2009).

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола 40–75 лет; первичный ОА КС по критериям ACR; рентгенологически подтвержденный ОА КС I–III стадии по Kellgren–Lawrence; боль при ходьбе в анализируемом КС ≥ 40 мм по ВАШ; метаболический фенотип ОА (наличие МС и/или сахарного диабета, СД); соблюдение пациентом указаний врача; согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования; наличие подписанного и датированного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие в анамнезе гиперчувствительности к любому из компонентов исследуемого препарата; боль при ходьбе в анализируемом КС < 40 и > 90 мм по ВАШ; рентгенологически подтвержденный ОА КС IV стадии по Kellgren–Lawrence; сопутствующий ОА тазобедренного и/или голеностопного суставов в тяжелой стадии, который может затруднить оценку интенсивности боли в КС или эффективности лечения; прием пероральных и парентеральных болезнь-модифицирующих препаратов для лечения ОА за 3 мес до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 мес до скрининга или 5 периодов полураспада (в зависимости от того, что было дольше); внутривенное/внутримышечное введение глюкокортикоидов (ГК) на протяжении 3 мес или пероральный прием системных ГК в течение 1 мес до скрининга; вторичный ОА, а также воспалительные заболевания суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.); хирургическое лечение анализируемого КС в анамнезе; неконтролируемая АГ и/или ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность Па–Пв, III стадии (III–IV функциональный класс по NYHA); декомпенсированный СД 2-го типа или СД 1-го типа; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагический диатез, гемофилия, тромбоцитопения и др.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в анамнезе и/или эрозивный гастрит, выявленный менее 1 мес назад; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; наличие в анамнезе злокачественных новообразований, за исключением случаев, когда рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), в том числе в анамнезе; злоупотребление наркотиками или алкоголем на момент скрининга или в прошлом, которое, по мнению исследователя, делает неприемлемым участие пациента в исследовании; бе-

Клиническая и лабораторная характеристика больных с метаболическим фенотипом ОА (n=29)
Clinical and laboratory characteristics of patients with the metabolic phenotype of OA (n=29)

Показатель	Значение
ИМТ, кг/м ² , M±SD	32,8±4,1
САД, мм рт. ст., M±SD	127,7±12,5
ДАД, мм рт. ст., M±SD	77,6±9,7
ЧСС в минуту, M±SD	71,4±6,7
Боль по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	63 [54; 75]
WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]:	
боль	246 [159; 320]
скованность	101 [63; 129]
ФН	932 [610; 1085,5]
суммарный	1283 [850; 1505]
EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,59 [0,52; 0,62]
ОСЗП, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [30; 60]
КООС, %, Me [25-й; 75-й перцентили]	46 [36; 51]
hsCRP, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [0,7; 3,3]
АЛТ, Ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	18,4 [14,5; 24,4]
АСТ, Ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	17,9 [16,6; 20,4]
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	66,6±8,6
МК, мкмоль/л, M±SD	325,1±58,9

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФН – функциональная недостаточность.

ременные или кормящие женщины или пациентки, планирующие беременность во время клинического исследования; отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Набор участников в исследование проводился на базе НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

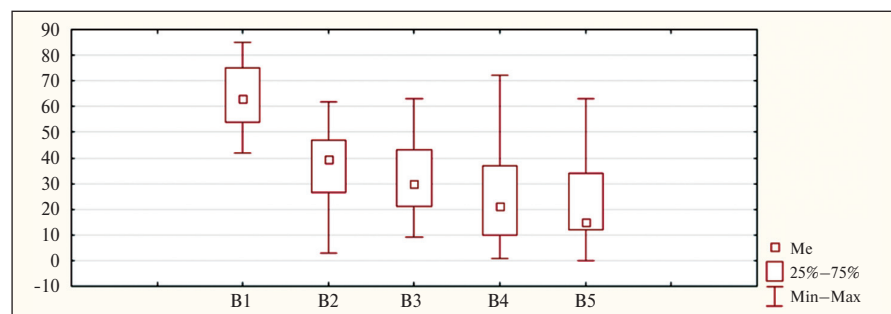


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в КС (по ВАШ) при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА
Fig. 1. Changes in knee pain intensity (VAS) during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

Все пациентки на протяжении 6 мес получали Терафлекс Ультра перорально по 2 капсулы 2 раза в день; последующие 3 мес – период наблюдения и оценка эффекта последствия. Длительность исследования – 9 мес.

Было предусмотрено пять очных визитов в исследовательский центр: визит 0 (B0) – скрининг; визит 1 (B1) – начало терапии (мог совпадать с B0); визит 2 (B2) – контрольный осмотр через 1 мес после начала терапии; визит 3 (B3) – оценка через 3 мес лечения; визит (B4) – завершение приема фармаконутрицевтика (180 дней, 6 мес); визит 5 (B5, финальный) – наблюдение и оценка эффекта последствия в течение 3 мес после окончания лечебного периода.

Для комплексной оценки эффективности терапии использовались следующие показатели в динамике: интенсивность боли в целевом КС при ходьбе по ВАШ; индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – суммарный показатель и его составляющие; шкала KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score); EQ-5D; оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ; субъективная оценка эффективности лечения врачом и пациентом по 4-балльной шкале (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта, ухудшение); потребность в НПВП.

Всем пациенткам проводилось биохимическое исследование крови исходно, через 1 и 6 мес, определялись следующие лабораторные показатели: уровень мочевой кислоты (МК), аланинаминотрансферазы (АЛТ); аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и креатинина. Концентрацию высокочувствительного СРБ (hsCRP) изучали в начале и в конце терапии.

Безопасность лечения оценивали по частоте и характеру неблагоприятных явлений (НЯ), включая клинически значимые отклонения лабораторных показателей, возникшие в период наблюдения, с определением их возможной связи с исследуемым препаратом.

Среди компонентов МС у всех 29 пациенток, включенных в исследование, определялся центральный тип ожирения (ОТ >80 см), у 93,1% (n=27) – повышение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), у 89,7% (n=26) – АГ, у 27,6% (n=8) – гипертриглицеридемия, у 27,6% (n=8) – нарушение толерантности к глюкозе, у 24,2% (n=7) – гипергликемия натощак, у 20,7% (n=6) – снижение уровня ХС ЛПВП. У 20,7% (n=6) женщин диагностирован СД 2-го типа. У 96,5% (n=28) больных регистрировалась сопутствующая патология. У 1 пациентки имелось 2 [2,0; 3,0] других хронических заболеваний. Медиана длительности ОА КС составила 6,0 [5,0; 10,0] лет. В основном выявлялась II рентгенологическая стадия ОА КС – у 72,4% (n=21) обследованных, III стадия отмечалась у 17,2% (n=5) и I стадия – у 10,4% (n=3). Клиническая характеристика пациенток представлена в таблице.

Статистическая обработка данных проводилась в пакете статистических программ Statistica12.0 (Statsoft Inc., США). Выполнены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной

Статистическая обработка данных проводилась в пакете статистических программ Statistica12.0 (Statsoft Inc., США). Выполнены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной

статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних (М) значений переменных, стандартных отклонений (SD), медианы и интерквартильного размаха (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике применялся дисперсионный анализ с определением критерия Фридмана (Friedman ANOVA). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Основную популяцию для анализа эффективности терапии, получавшую фармаконутрицевтик (Intent-to-Treat, ITT), составили 29 больных. В популяцию по протоколу (Per-Protocol, PP) вошли все больные популяции ITT, которые полностью завершили исследование, имели оценки для первичного анализа эффективности и считались комплаентными. К комплаентным относились больные, у которых не зафиксировано нарушений протокола исследования. В популяцию PP включено 23 пациентки. Две больные выбыли из исследования в связи с развитием НЯ, а еще 4 — из-за снижения дозы Терафлекс Ультра до 2 капсул. Результаты оценки эффективности терапии представлены только для популяции ITT, поскольку популяции ITT и PP существенно не различались.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали статистически значимый клинический эффект фармаконутрицевтика при метаболическом фенотипе ОА КС на протяжении 6-месячного курса терапии и в последующий период наблюдения. Через 1 мес лечения при сравнении с исходными показателями отмечалось значимое ($p < 0,01$) уменьшение боли при ходьбе в анализируемом КС по ВАШ (рис. 1), которое сохранялось в течение всего лечебного периода и через 3 мес его после завершения. Примечательно, что достигнутый анальгетический эффект не просто сохранялся, а усиливался: при сопоставлении данных последующих визитов выявлено статистически значимое дальнейшее снижение интенсивности боли по ВАШ через 6 мес ($p = 0,02$) и 9 мес ($p < 0,01$) при сравнении с результатами через 3 мес лечения. Уменьшение боли на фоне применения Терафлекс Ультра подтверждено и дисперсионным анализом ($F = 1,8$, $p < 0,01$ по критерию Фридмана для повторных из-

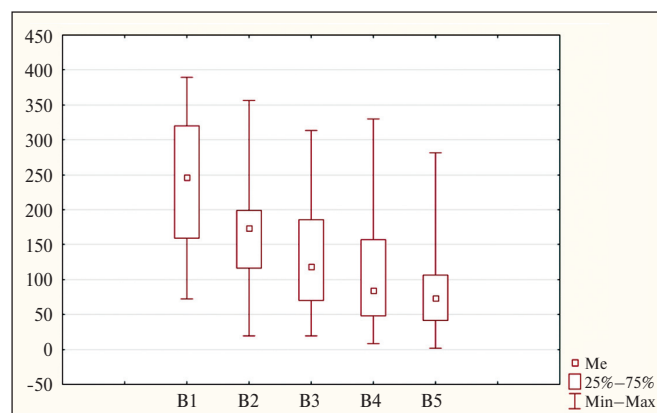


Рис. 2. Динамика WOMAC боль при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 2. Changes in WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) pain during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

мерений), что свидетельствует о нарастающем терапевтическом эффекте.

Одним из важных показателей эффективности терапии является снижение уровня боли до < 40 мм по ВАШ. Через 1 мес лечения данный результат достигнут у 48,3% пациенток, через 3 мес — у 66,7%, а через 6 мес — уже у 81,5%. В период наблюдения у большинства участниц (77,7%) боль по ВАШ сохранялась на уровне < 40 мм, что подтверждает хороший эффект последствия фармаконутрицевтика.

На фоне применения Терафлекс Ультра наблюдалось значимое улучшение всех параметров индекса WOMAC (рис. 2–4): уменьшение боли (исходно — 246 [159; 320] мм, через 1 мес — 173,5 [116; 199] мм, через 3 мес — 119 [70; 186] мм, через 6 мес — 84 [48; 157] мм, через 9 мес — 73 [42; 106] мм; $p < 0,01$ для всех показателей по сравнению с исходными данными); уменьшение скованности (исходно — 101 [63; 129] мм, через 1 мес — 69,5 [36,5; 90] мм, через 3 мес — 46 [23; 85] мм, через 6 мес — 36 [19; 74] мм, через 9 мес — 24 [15; 51] мм; $p < 0,01$ для всех показателей); уменьшение ФН (исходно — 932 [610; 1085] мм, через 1 мес — 660,5 [459; 767] мм, через 3 мес — 463 [323; 748] мм, через 6 мес — 309 [211; 559] мм, через 9 мес — 265 [189; 440] мм; $p < 0,01$ для всех показателей).

При общей оценке шкалы KOOS определялось значимое улучшение данного показателя через 1 мес после начала применения фармаконутрицевтика (рис. 5) с 46 [36; 51] до 50,5 [44; 58,5] % ($p < 0,01$). Через 3, 6 и 9 мес наблюдалась положительная динамика с достижением значений 56 [47; 65], 63 [53; 75] и 65 [54; 75] % соответственно ($p < 0,01$ относительно исходного уровня для всех визитов). В дисперсионном анализе подтверждено улучшение значений KOOS на протяжении всего исследования ($F = 4,3$, $p < 0,01$).

У больных, получавших Терафлекс Ультра, отмечалось значимое улучшение ОСЗП уже через 1 мес после начала лечения (с 50 [30; 60] до 58 [50; 70] мм ($p < 0,01$; рис. 6) На последующих этапах наблюдения (через 3, 6 и 9 мес) — нарастание положительной динамики с достижением значений 65 [53; 75], 75 [65; 80] и 78 [65; 85] мм соответственно ($p < 0,01$ относительно исходного уровня для всех визитов). Улучшение ОСЗП на фоне применения Терафлекс Ультра также под-

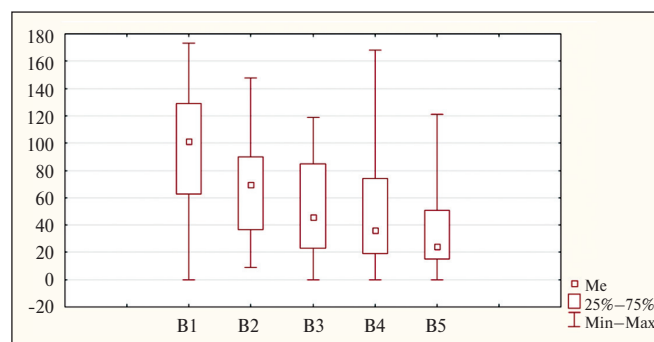


Рис. 3. Динамика WOMAC скованность при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 3. Changes in WOMAC stiffness during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

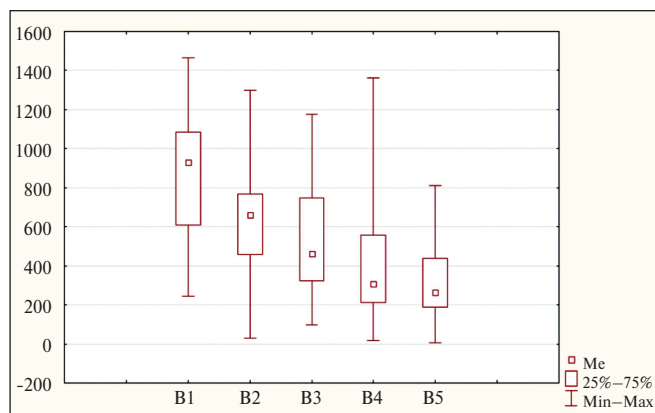


Рис. 4. Динамика WOMAC ФН при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 4. Changes in WOMAC functional limitation during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

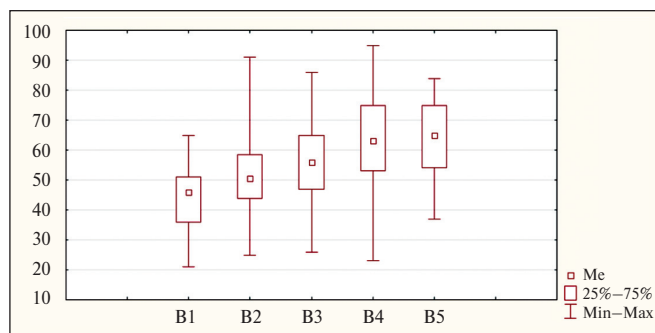


Рис. 5. Динамика KOOS при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 5. Changes in KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score) during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

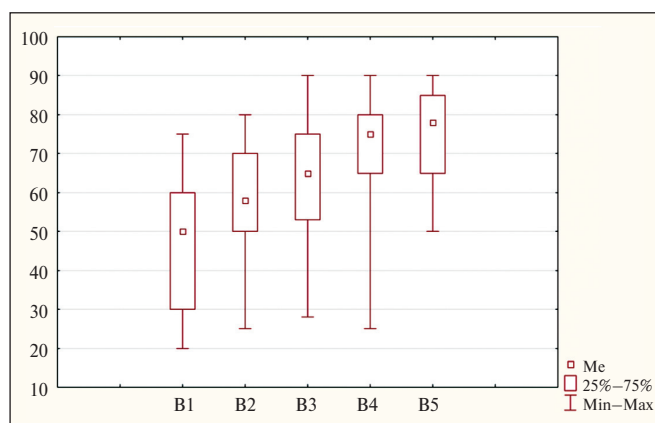


Рис. 6. Динамика ОСЗП (по ВАШ) при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 6. Changes in PtGA (patient global assessment of health) (VAS) during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

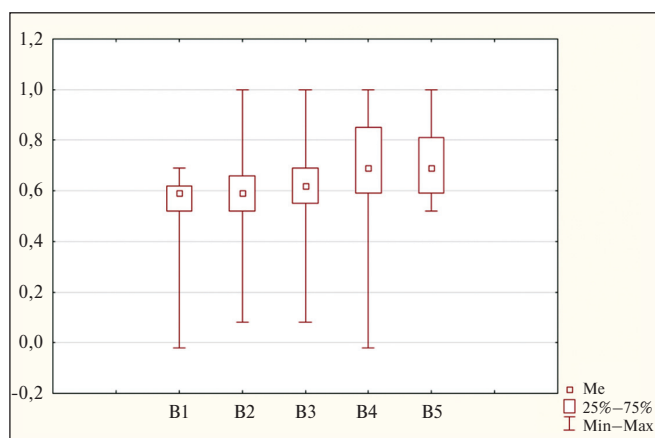


Рис. 7. Динамика EQ-5D при использовании фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА

Fig. 7. Changes in EQ-5D during use of a nutraceutical containing UC-2, G, CS, B vitamins, vitamin C, and ginger root extract in patients with the metabolic phenotype of OA

тверждено дисперсионным анализом с повторными измерениями ($F=4,3$, $p<0,01$), что указывает на усиление эффекта в течение всего периода исследования.

Значимое улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D (рис. 7) определялось уже через 1 мес применения Терафлекс Ультра ($p=0,01$) и сохранялось при последующих визитах. Улучшение показателей EQ-5D на фоне лечения Терафлекс Ультра так же подтверждено результатами дисперсионного анализа ($F=3,9$, $p<0,01$).

В целом больные отметили быстрое наступление эффекта – уже на 14-й [12; 25] день. Эффективность Терафлекс Ультра получила высокую оценку как у пациенток, так и у врачей (рис. 8, 9). Через 30 дней лечения 82,1% больных указали на значительное улучшение либо улучшение. В течение всего периода наблюдения положительная динамика данных

показателей сохранялась в 96,2% случаев. Такие же результаты получены и при оценке эффективности терапии врачами.

Анализ динамики потребности в НПВП показал последовательное снижение их применения на фоне терапии: через 1 мес от приема НПВП отказались 27,6% пациенток, через 6 мес – 40,7%, а к концу периода наблюдения (9 мес) – уже 77,8%.

В течение исследования проводилась оценка некоторых параметров метаболического статуса: ИМТ, артериального давления (САД, ДАД), содержания hsCRP в периферической крови. Через 6 мес терапии и в период наблюдения определялось значимое снижение уровня ДАД по сравнению с показателями B2 ($78\pm6,4$ против $75,3\pm5,1$ мм рт. ст.; $p=0,04$; $78\pm6,4$ против $72,9\pm5,9$ мм рт. ст.; $p<0,01$ соответственно). Представленные данные демонстрируют перспективность

применения фармаконутрицевтика в комплексной терапии больных ОА и АГ и требуют подтверждения в проспективных исследованиях с увеличенным размером выборки и расширенным периодом наблюдения. Остальные исследуемые параметры (ИМТ, САД, hsCRP) не претерпели значимых изменений.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Серьезных НЯ в течение всего периода исследования не зафиксировано. За время исследования зарегистрировано 12 НЯ (n=11). В 2 случаях возникли НЯ (аллергическая реакция с першением в горле и сухим кашлем; выраженная изжога), которые потребовали отмены фармаконутрицевтика через 30 дней после начала лечения. Изжога являлась наиболее частым НЯ в данной группе: в большинстве наблюдений она купировалась при коррекции режима приема (во время или после еды) либо при применении ингибиторов протонного насоса, а у 4 пациенток – при снижении дозы Терафлекс Ультра до 2 капсул в сутки.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования подтверждают клиническую эффективность фармаконутрицевтика Терафлекс Ультра при метаболическом фенотипе ОА КС. Ключевым результатом стало быстрое развитие выраженного анальгетического эффекта: статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ фиксировалось уже на ранних этапах терапии и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения (p<0,01). Это особенно важно для пациентов с высоким уровнем коморбидности и мультиморбидности, у которых хроническая боль часто усугубляется сопутствующими заболеваниями и ограничивает повседневную активность. Объективное улучшение функции сустава и качества жизни подтверждено данными опросников и шкал: отмечены статистически значимое улучшение показателей индекса WOMAC; положительная динамика по шкале KOOS, что отражает снижение ФН КС и повышение активности в повседневной и спортивной жизни; улучшение качества жизни по опроснику EQ-5D и ОСЗП. Уменьшение потребности в НПВП – еще один важный показатель эффективности и безопасности терапии. Через 6 мес 40,7% женщин полностью отказались от регулярного приема НПВП, а к 9-му месяцу доля таких пациенток достигла 77,8%. Это не только доказывает выраженный анальгетический эффект фармаконутрицевтика, но и снижает риск развития НЯ, связанных с длительным приемом НПВП (гастропатии,

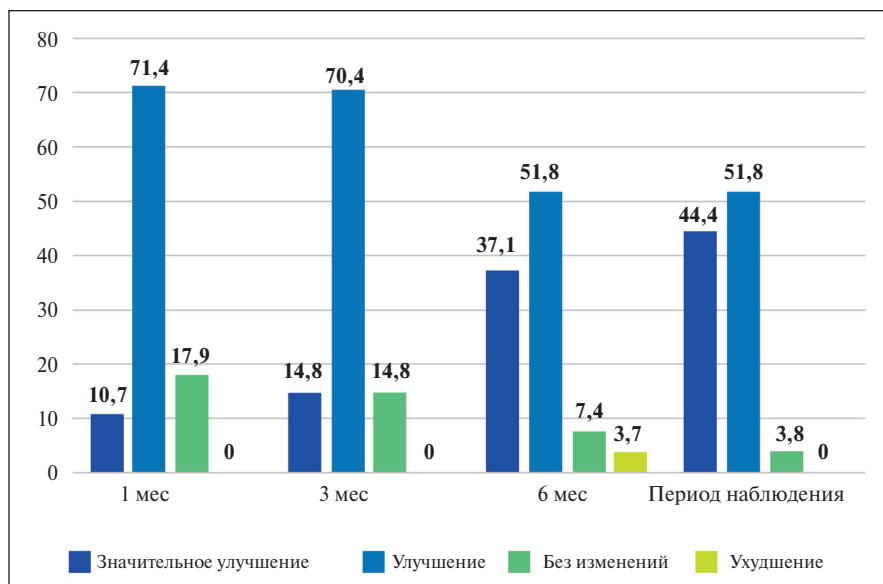


Рис. 8. Эффективность, по мнению больного, фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА, %

Fig. 8. Efficacy of the nutraceutical according to the patient, in patients with the metabolic phenotype of OA, %

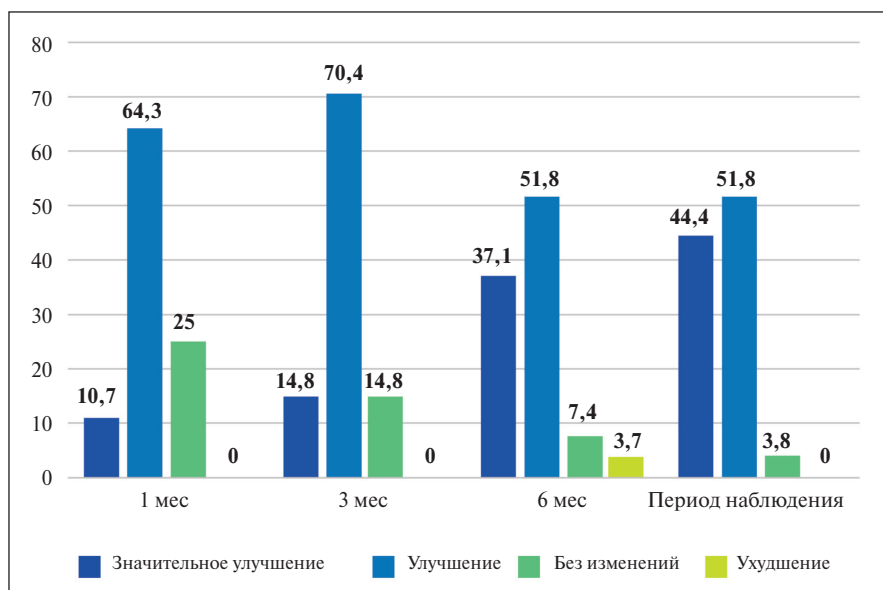


Рис. 9. Эффективность, по мнению врача, фармаконутрицевтика, содержащего НК2, Г, ХС, витамины группы В, витамин С и экстракт корня имбиря, у пациенток с метаболическим фенотипом ОА, %

Fig. 9. Efficacy of the nutraceutical according to the physician, in patients with the metabolic phenotype of OA, %

нефротоксичность и др.). Профиль безопасности Терафлекс Ультра в условиях мультиморбидного фона оценен как благоприятный. Большинство НЯ (преимущественно изжога) успешно купировались после коррекции режима приема или снижения дозы фармаконутрицевтика. Это подтверждает возможность безопасного применения препарата при множественных сопутствующих заболеваниях, особенно при метаболическом ОА.

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность компонентов, входящих в состав Терафлекс Ультра. В 2025 г. был опубликован обзор современных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность препаратов на основе ХС и Г у пациентов с ОА. Проанализировано 146 публикаций высокого качества по шкале PRISMA с общим количеством участников более 4 млн. В обзор вошли и отечественные работы. Результаты данного исследования свидетельствуют о выраженном терапевтическом действии указанных препаратов у пациентов с ОА, при этом внимание уделено преимущественному применению комбинации ХС и Г за счет синергизма их эффекта [9, 10].

Интересны результаты работ, в которые были включены пациенты с мультиморбидностью и метаболическим фенотипом ОА. В масштабном исследовании оценено влияние длительного применения ХС/Г на показатели смертности у пациентов с ОА. Регулярный прием Г и ХС (658, 3,94% участников получали данные препараты в течение года и более) способствовал снижению риска как общей смертности (на 39%; КР 0,61; 95% ДИ 0,49–0,77), так и летальности от сердечно-сосудистых катастроф (на 65%; КР 0,35; 95% ДИ 0,20–0,61), в том числе после стандартизации по возрасту [11]. В другом исследовании описаны дополнительные свойства ХС у пациентов с ожирением и ОА КС. На фоне терапии статистически значимо уменьшился ИМТ, снизились уровни СРБ и общего холестерина в периферической крови и улучшились значения индекса инсулинорезистентности НОМА [12]. В экспериментальных исследованиях установлено, что ХС оказывает прямое модулирующее действие на секреторную активность адипоцитов, дозозависимо подавляя высвобождение моноцитарного хемоаттрактантного белка 1. Данный белок играет ключевую роль в патогенезе низкоуровневого хронического воспаления жировой ткани при ожирении и МС, что еще раз подтверждает эффективность ХС у пациентов с метаболическим ОА [13].

Терапевтический потенциал других компонентов фармаконутрицевтика, таких как НК2, гингерол (экстракт имбиря), витамин С и комплекс нейтротропных витаминов, показан в ряде исследований.

Анализ 12 работ с участием пациентов с ОА подтвердил безопасность и эффективность НК2 (в дозе 40 мг/сут): отмечены выраженное обезболивающее действие, улучшение функциональной активности и диапазона движений в КС, а также улучшение общего качества жизни пациентов [14].

В ряде экспериментальных исследований описано возможное болезнь-модифицирующее действие нейтротропных витаминов. В частности, в работе Z. Fang и соавт. [15] применение витамина В₆ способствовало подавлению процессов апоптоза хондроцитов, снижению синтеза провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, фактор некроза опухоли α) и медиаторов деструкции хрящевой ткани (матриксная металлопротеиназа 3, ADAMTS 4). В экспериментах на лабораторных животных с индуцированным ОА введение витамина В₆ ассоциировалось с улучшением метаболизма внеклеточного матрикса хряща (повышение синтеза коллагена 2-го типа). В другом исследовании получены доказательства влияния тиамин на снижение продукции провоспалительного фактора, участвующего в патогенезе ОА (хемокиновый лиганд 2 с мотивом С-С, CCL2), в макрофагах. В ряде клинических исследований продемонстрировано значимое дей-

ствие нейтротропных витаминов на клинические проявления ОА [16, 17].

Имбирь представляет собой ценное пряно-лекарственное растение, культивируемое и используемое человеком на протяжении тысячелетий. Имбирь применяется в традиционной медицине стран Азии (Аюрведа, китайская медицина) и кулинарии как ароматическая и вкусовая добавка. Многочисленные исследования подтверждают мультифармакологическую активность фенольных соединений экстракта имбиря (гингеролы). Установлено, что эти соединения проявляют комплекс эффектов: противовоспалительный, антиоксидантный, анальгетический, противорвотный, антимикробный, противоопухолевый, гипогликемический и антиатеросклеротический, что указывает на потенциал их использования при ОА, в том числе в условиях мультиморбидности [18]. Y. Ma и соавт. [19] представили данные, свидетельствующие о возможном влиянии гингеролов на процессы регенерации внеклеточного матрикса хряща, что делает данную группу нутрицевтиков перспективной в терапии ОА.

Аскорбиновая кислота – хорошо известный микронутриент, необходимый для поддержания общего здоровья человека. Витамин С важен для реализации многочисленных биологических функций, поскольку является мощным антиоксидантом и кофактором для ферментов, присутствующих в организме человека. Аскорбиновая кислота – важный кофактор в синтезе коллагена, она воздействует на ферменты пролилгидроксилазу и лизилгидроксилазу в этом процессе. Эти ферменты отвечают за сшивание молекул коллагена путем гидроксирования остатков пролина и лизина и помогают стабилизировать тройную спиральную структуру коллагена. Этот процесс приводит к образованию зрелых и плотных коллагеновых волокон [20]. Интересна роль витамина С при сердечно-сосудистой патологии. Метаанализ 29 исследований (n=1407) выявил, что ежедневное применение витамина С в дозах от 60 до 4000 мг (медиана дозы – 500 мг) у пациентов с АГ снижало САД на 3,84 мм рт. ст. и ДАД на 1,48 мм рт. ст. [21].

Таким образом, как показывают данные литературы, компоненты Терафлекс Ультра эффективны не только при ОА, но и при сопутствующей патологии, что делает его применение перспективным у пациентов с метаболическим фенотипом ОА КС.

Важным этапом ведения пациентов с метаболическим фенотипом ОА является воздействие на метаболические нарушения: избыточную массу тела или ожирение, АГ, СД и нарушения липидного спектра. В НИИР им. В.А. Насоновой нами проведен цикл исследований в рамках проспективного длительного наблюдения за пациентами с ОА с различной сопутствующей патологией. Продемонстрировано значимое влияние метаболических нарушений на клиническое течение ОА, а также выделены предикторы недостаточного ответа на базисную терапию ОА – высокий ИМТ, сердечно-сосудистая патология (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, АГ) и МС. В связи с этим в курации пациентов с метаболическим фенотипом ОА, высоким мультиморбидным фоном особенно важен междисциплинарный подход [22–25].

Заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют мультимодальное позитивное действие Терафлекс Ультра при метаболическом фенотипе ОА. Фармаконутрицевтик обеспечивает эффективный контроль боли и других клинических проявлений, способствует улучшению функции сустава, повышению качества жизни и снижению потребности в НПВП.

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

1. Sheng Z, Xie Y, Lyu L, et al. Global burden and genetic pathways of knee osteoarthritis: An integrated analysis of GBD data, Mendelian randomization, and multi-omics approaches. *Medicine (Baltimore)*. 2026 Apr 17;105(16):e46839. doi: 10.1097/MD.0000000000046839.
2. Chen M, Chen S, Xie C, et al. Global prevalence, incidence, and years lived with disability (YLDs) of osteoarthritis: trends from 1990 to 2021 and projections to 2050. *J Orthop Translat*. 2026 Jan 8;56:101029. doi: 10.1016/j.jot.2025.11.005.
3. Zhang S, Wang D, Zhao J, et al. Metabolic syndrome increases osteoarthritis risk: findings from the UK Biobank prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2024 Jan 19;24(1):233. doi: 10.1186/s12889-024-17682-z.
4. Andrea D, Karin M, Johanna V, et al. The role of metabolic syndrome in osteoarthritis development: Is obesity the key driver? *Osteoarthr Cartil Open*. 2025 Dec 31; 8(1):100739. doi: 10.1016/j.ocarto.2025.100739.
5. Стребкова ЕА, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Роль количества компонентов метаболического синдрома у пациентов с остеоартритом. *Остеопороз и остеопатии*. 2022;25(3):118-119. Strebkova EA, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. The role of the number of components of the metabolic syndrome in patients with osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2022;25(3):118-119. (In Russ.).
6. Peiris CL, Le VA, Pazzinatto MF, et al. Metabolic syndrome is associated with poorer outcomes in people with osteoarthritis participating in a rehabilitation program: an observational study. *Disabil Rehabil*. 2025 Jun;47(13):3402-3409. doi: 10.1080/09638288.2024.2423785.
7. Singh A, Fraser B, Venn A, et al. Trajectory of metabolic syndrome and its association with knee pain in middle-aged adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2023 Dec;17(12):102916. doi: 10.1016/j.dsx.2023.102916.
8. Nie D, Yan G, Zhou W, et al. Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2020 Dec 23; 15(12):e0243576. doi: 10.1371/journal.pone.0243576.
9. Baden KER, Hoeksema SL, Gibson N, et al. The Safety and Efficacy of Glucosamine and/or Chondroitin in Humans: A Systematic Review. *Nutrients*. 2025 Jun 24;17(13):2093. doi: 10.3390/nu17132093.
10. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, et al. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop*. 2023 Jun 18;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443.
11. King DE, Xiang J. Glucosamine/Chondroitin and Mortality in a US NHANES Cohort. *J Am Board Fam Med*. 2020 Nov-Dec; 33(6):842-847. doi: 10.3122/jabfm.2020.06.200110.
12. Rondanelli M, Miraglia N, Putignano P, et al. Short- and Long-Term Effectiveness of Supplementation with Non-Animal Chondroitin Sulphate on Inflammation, Oxidative Stress and Functional Status in Obese Subjects with Moderate Knee Osteoarthritis before and after Physical Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Dec 7;9(12):1241. doi: 10.3390/antiox9121241.
13. Stabler TV, Montell E, Verges J, et al. Chondroitin Sulfate Inhibits Monocyte Chemoattractant Protein-1 Release From 3T3-L1 Adipocytes: A New Treatment Opportunity for Obesity-Related Inflammation? *Biomark Insights*. 2017 Aug 24;12:1177271917726964. doi: 10.1177/1177271917726964.
14. Gupta A, Maffulli N. Undenatured type II collagen for knee osteoarthritis. *Ann Med*. 2025 Dec;57(1):2493306. doi: 10.1080/07853890.2025.2493306.
15. Fang Z, Hu Q, Liu W. Vitamin B6 alleviates osteoarthritis by suppressing inflammation and apoptosis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024 Jun 6;25(1):447. doi: 10.1186/s12891-024-07530-x.
16. Magana-Villa M, Rocha-Gonzalez H, Fernandez del Valle C, et al. B-vitamin Mixture Improves the Analgesic Effect of Diclofenac in Patients with Osteoarthritis: A Double Blind Study. *Drug Res (Stuttg)*. 2013 Jun; 63(6):289-92. doi: 10.1055/s-0033-1334963.
17. Amani A, Safdari F, Changizi Ashtiyani S, Aalizadeh A. The effects of B vitamins on pain relief and improving physical function in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Der Pharma Chemica*. 2015;7(12):275-279.
18. Yücel C, Karatoprak GS, Acikara ÖB, et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory therapeutic potential of gingerols and their nanoformulations. *Front Pharmacol*. 2022 Sep 5;13:902551. doi: 10.3389/fphar.2022.902551.
19. Ma Y, Sun C, Wang Z, Chen C. Cartilage extracellular matrix regeneration with 10-gingerol via KEAP1-NRF2-ARE axis for osteoarthritis therapy. *Arch Pharm Res*. 2025 Dec;48(11-12):1460-1481. doi: 10.1007/s12272-025-01579-5.
20. Alberts A, Moldoveanu ET, Niculescu AG, Grumezescu AM. Vitamin C: A Comprehensive Review of Its Role in Health, Disease Prevention, and Therapeutic Potential. *Molecules*. 2025 Feb 6;30(3):748. doi: 10.3390/molecules30030748.
21. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):9-20. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.004.
22. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Взаимосвязь остеоартрита коленных суставов и ожирения (сравнительная инструментальная характеристика). Сборник тезисов Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург; 2024. С. 222. Strebkova EA, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. The relationship between osteoarthritis of the knee joints and obesity (comparative instrumental characteristics). *Collection of abstracts of the All-Russian Therapeutic Congress with international participation*. Saint-Petersburg; 2024. P. 222.
23. Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА и др. Влияние артериальной гипертензии на клинические проявления остеоартрита. Всероссийский конгресс с международным участием. Сборник тезисов. Санкт-Петербург; 2023. С. 274-275. Taskina EA, Kashevarova NG, Strebkova EA, et al. The effect of arterial hypertension on the clinical manifestations of osteoarthritis. *All-Russian Congress with international participation. Collection of abstracts*. Saint-Petersburg; 2023. P. 274-275.
24. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(4):51-58. Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4):51-58. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2024-4-51-58
25. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024; 96(5):471-478. Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. The relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):471-478. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

03.04.2026/27.05.2026/29.05.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared within the framework of the fundamental research project № RK 125020501433-4).

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

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

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

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

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

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

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

Кудинский Д.М. <https://orcid.org/0000-0002-1084-3920>

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

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

Предикторы достижения ремиссии ревматоидного артрита на фоне терапии левелимабом в реальной клинической практике

Фатхуллина Г.Ф.¹, Латыпова Л.А.¹, Тараторкин Н.М.²

¹ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа;

²АО «Биокад», Санкт-Петербург, Россия

¹Россия, 450005, Уфа, ул. Достоевского, 132; ²Россия, 198515, Санкт-Петербург, поселок Стрельна, ул. Связи, 34а

Цель исследования — выявить возможные предикторы достижения ремиссии у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на фоне терапии левелимабом (ЛВЛ) в реальной клинической практике.

Материал и методы. В ретроспективном наблюдательном исследовании, проходившем в ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова» (Уфа) с января 2023 г. по январь 2025 г., оценивалась эффективность терапии ЛВЛ в динамике по данным клинических и лабораторных показателей на неделях 12, 24, 52 и 104 после начала лечения. В анализ включено 37 пациентов с РА (30 женщин и 7 мужчин, средний возраст — $43 \pm 12,6$ года).

Результаты и обсуждение. Средние значения индексов DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ на момент инициации терапии ЛВЛ составили $6,6 \pm 0,8$ и $6,9 \pm 0,8$ соответственно. К концу наблюдения у всех 37 пациентов удалось достичь ремиссии хотя бы по одному из критериев: DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI. В ходе анализа с применением множественной линейной регрессии были выявлены факторы, влияющие на активность РА по индексу DAS28-СРБ на неделе 104. Возраст ($p=0,005$), длительность заболевания с момента установления диагноза РА ($p=0,014$), выраженность усталости ($p=0,022$) и оценка активности заболевания пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, $p=0,017$) оказывали статистически значимое положительное влияние на итоговое значение DAS28-СРБ. Наибольшее отрицательное воздействие оказывала интенсивность боли по ВАШ ($p=0,001$). Отмечен благоприятный профиль безопасности ЛВЛ.

Заключение. Возраст, длительность заболевания с момента установления диагноза РА, выраженность усталости, оценка активности заболевания пациентом и интенсивность боли по ВАШ — наиболее значимые прогностические критерии достижения ремиссии у пациентов с РА на фоне применения ЛВЛ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; левелимаб; ингибитор рецептора интерлейкина 6; предикторы достижения ремиссии.

Контакты: Гульшат Флюровна Фатхуллина; fgulshatf76@mail.ru

Для цитирования: Фатхуллина ГФ, Латыпова ЛА, Тараторкин НМ. Предикторы достижения ремиссии ревматоидного артрита на фоне терапии левелимабом в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2026;20(3):53–59. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-53-59>

Predictors of achieving remission in rheumatoid arthritis during levilimab therapy in real-world clinical practice

Fatkhullina G.F.¹, Latypova L.A.¹, Taratorkin N.M.²

¹G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital, Ufa; ²JSC “BIOCAD”, Saint Petersburg

¹132, Dostoevskogo Street, Ufa 450005, Russia; ²34a, Svyazi Street, Strelna Settlement, Saint Petersburg 198515, Russia

Objective: to identify possible predictors of achieving remission in patients with rheumatoid arthritis (RA) during levilimab (LVL) therapy in real-world clinical practice.

Material and methods. In a retrospective observational study conducted at the G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital (Ufa) from January 2023 to January 2025, the efficacy of LVL therapy was assessed over time using clinical and laboratory parameters at weeks 12, 24, 52, and 104 after treatment initiation. The analysis included 37 patients with RA (30 women and 7 men; mean age 43 ± 12.6 years).

Results and discussion. Mean DAS28-CRP and DAS28-ESR values at LVL initiation were 6.6 ± 0.8 and 6.9 ± 0.8 , respectively. By the end of follow-up, all 37 patients achieved remission according to at least one criterion: DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, or SDAI. Multiple linear regression analysis identified factors influencing RA activity according to DAS28-CRP at week 104. Age ($p=0.005$), disease duration since RA diagnosis ($p=0.014$), fatigue severity ($p=0.022$), and patient global assessment of disease activity on the visual analog scale (VAS; $p=0.017$) had a statistically significant positive effect on the final DAS28-CRP value. The greatest negative impact was exerted by pain intensity on VAS ($p=0.001$). A favorable safety profile of LVL was noted.

Conclusion. Age, disease duration since RA diagnosis, fatigue severity, patient global assessment of disease activity, and pain intensity on VAS are the most significant prognostic criteria for achieving remission in patients with RA receiving LVL.

Keywords: *rheumatoid arthritis; levilimab; interleukin-6 receptor inhibitor; predictors of remission.*

Contact: *Gulshat Flyurovna Fatkhullina; fgulshatf76@mail.ru*

For citation: *Fatkhullina GF, Latypova LA, Taratorkin NM. Predictors of achieving remission in rheumatoid arthritis during levilimab therapy in real-world clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(3):53–59 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-53-59>*

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся прогрессирующим воспалительным поражением синовиальной оболочки суставов, что приводит к их деструкции, стойкой функциональной недостаточности и значительному снижению качества жизни пациентов [1]. Долгое время диагноз РА ассоциировался с неизбежной инвалидизацией. Однако в последние два десятилетия парадигма ведения пациентов кардинально изменилась: главной целью терапии является ремиссия или низкая активность заболевания. Достижение и удержание целевого уровня активности может способствовать сохранению функции суставов и предотвращению структурных повреждений [2, 3].

Несмотря на появление новых групп лекарственных средств, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), достижение устойчивой ремиссии остается сложной задачей. В связи с этим все большую актуальность приобретают поиск и анализ предикторов, позволяющих прогнозировать вероятность наступления ремиссии [4].

Различные исследования выявили неоднозначные предикторы ремиссии у пациентов с РА, получающих ГИБП. Ряд работ демонстрирует связь между более низкой частотой ответа и такими факторами, как пожилой возраст, женский пол, курение (в том числе в анамнезе), ожирение, сопутствующие заболевания, высокая активность РА на момент начала терапии, более длительный период от начала болезни до назначения ГИБП [5, 6]. Однако другие исследования не подтвердили значимой связи между возрастом, полом и достижением ремиссии [7]. Также существуют противоречивые данные о влиянии повышенной СОЭ на момент начала терапии: в одних исследованиях высокая СОЭ ассоциировалась с худшим ответом на ГИБП [8, 9], в других — такой связи не выявлено [10].

Цель настоящей работы — анализ данных клинической практики для определения возможных предикторов достижения ремиссии при РА на фоне терапии левелимабом (ЛВЛ). Понимание этих факторов критически важно для формирования персонализированных стратегий лечения, что позволит уже на ранних этапах выделять пациентов с благоприятным прогнозом или с высоким риском резистентного течения болезни и в конечном счете будет способствовать оптимизации медицинской помощи и улучшению долгосрочных исходов.

Материал и методы. В анализ было включено 37 пациентов с достоверным диагнозом РА, соответствовавших классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., поступивших в клинику ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», Уфа в январе по март 2023 г. в связи с обострением РА для корректировки проводимого лечения. В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации ревматологов России (АРР) 2021 г. ввиду неэффективности предшествующей терапии этим па-

циентам было показано лечение ГИБП. Всем больным был назначен ЛВЛ.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым междисциплинарным Комитетом по этической экспертизе клинических исследований (11.02.2022).

Клиническая стадия заболевания диагностировалась согласно классификации, представленной в клинических рекомендациях АРР 2021 г. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп проводилась по стандартной методике с последующим определением рентгенологической стадии по Штейнбрюкеру. Оценивалась эффективность терапии по индексам DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ), DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СОЭ), SDAI (Simplified Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), СОЭ, СРБ на неделях 12, 24, 52 и 104. Начиная с недели 0 заполнялись опросники для определения выраженности боли, усталости, скованности, оценки активности болезни пациентом и врачом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Опросник HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) заполнялся начиная с недели 12 терапии. Исходные данные о функциональном статусе изначально не были зарегистрированы в медицинской документации. Проводилась регистрация нежелательных явлений (НЯ). У всех пациентов в динамике оценивались показатели общего анализа и биохимического анализов крови, в том числе уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Inc.). Проверка нормальности распределения проведена с помощью Q-Q Plot (квантиль-квантиль график). Статистическую значимость различий количественных величин между группами оценивали с помощью t-теста Стьюдента. Для анализа связи между несколькими независимыми переменными и зависимой переменной применяли множественную регрессию. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Количественные показатели при нормальном распределении признака приведены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а при распределении, отличном от нормального, — в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

Пациенты. Исследуемую группу составили 37 пациентов с РА. Подробная клиническая характеристика группы представлена в табл. 1.

На момент назначения ЛВЛ только 2 пациента не получали синтетические БПВП (сБПВП) по причине непереносимости. Глюкокортикоиды (ГК) принимали 16 (43,2%) пациентов (табл. 2).

Эффективность. На протяжении 2 лет наблюдения зарегистрировано снижение как активности РА по оцениваемым

Таблица 1. Клиническая характеристика больных (n=37)
Table 1. Clinical characteristics of patients (n=37)

Показатель	Значение
Пол, n (%): женщины/мужчины	30 (81)/7 (19)
Возраст, годы, M±SD	43±12,6
Длительность заболевания от момента появления первых симптомов, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	94,5 [35,5; 133]
Длительность заболевания от момента установления диагноза, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	73,2 [25; 103]
РФ+, n (%)	33 (89,1)
АЦЦП+, n (%)	30 (81)
Клиническая стадия, n (%): ранняя развернутая поздняя	1 (2,7) 23 (62,1) 13 (35,2)
Рентгенологическая стадия, n (%): I II III IV	1 (2,7) 17 (45,9) 11 (29,7) 8 (21,7)
DAS28-СРБ, M±SD	6,6±0,8
DAS28-СОЭ, M±SD	6,9±0,8
CDAI, M±SD	45,9±9,2
SDAI, M±SD	49,4±10

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

индексам по сравнению с исходными значениями, так и лабораторных показателей активности (СРБ и СОЭ). Начиная с недели 12 все пациенты заполняли опросник HAQ-DI (см. рисунок).

Начиная с недели 12 лечения ЛВЛ была отмечена быстрая положительная динамика оцениваемых параметров. Ремиссия по DAS28-СРБ или DAS28-СОЭ была зарегистрирована у 18 (48,6%), по CDAI – у 3 (8,1%), по SDAI – у 6 (16,2%) пациентов. К неделе 12 отмечалось снижение индекса DAS28-СРБ в среднем на 57,5% ($p < 0,001$), DAS28-СОЭ на 60,8% ($p < 0,001$), CDAI на 84,5% ($p < 0,001$), SDAI на 84,2% ($p < 0,001$). К неделе 24 все пациенты достигли ремиссии или низкой активности по указанному индексу. На момент оценки результатов 2 лет терапии ЛВЛ по DAS28-СРБ и DAS28-СОЭ все пациенты находились в ремиссии. За двухлетний период наблюдения обострения РА не зафиксировано.

Оценка функциональной активности пациентов с РА с использованием опросника HAQ-DI выявила положительную динамику на фоне терапии ЛВЛ. Несмотря на отсутствие исходных данных, снижение значений HAQ-DI с 0,7 [0,5; 1,0] на неделе 12 до 0,3 [0,2; 0,5] на неделе 104 свидетельствует об улучшении функционального статуса пациентов в течение 2 лет наблюдения ($p < 0,001$).

Факторы, влияющие на достижение ремиссии. Для анализа факторов, влияю-

щих на активность РА по индексу DAS28-СРБ на неделе 104, была использована модель множественной линейной регрессии, с помощью которой предполагалось выявить и количественно оценить взаимосвязи зависимой переменной (DAS28-СРБ на неделе 104) с несколькими независимыми переменными, включенными в модель.

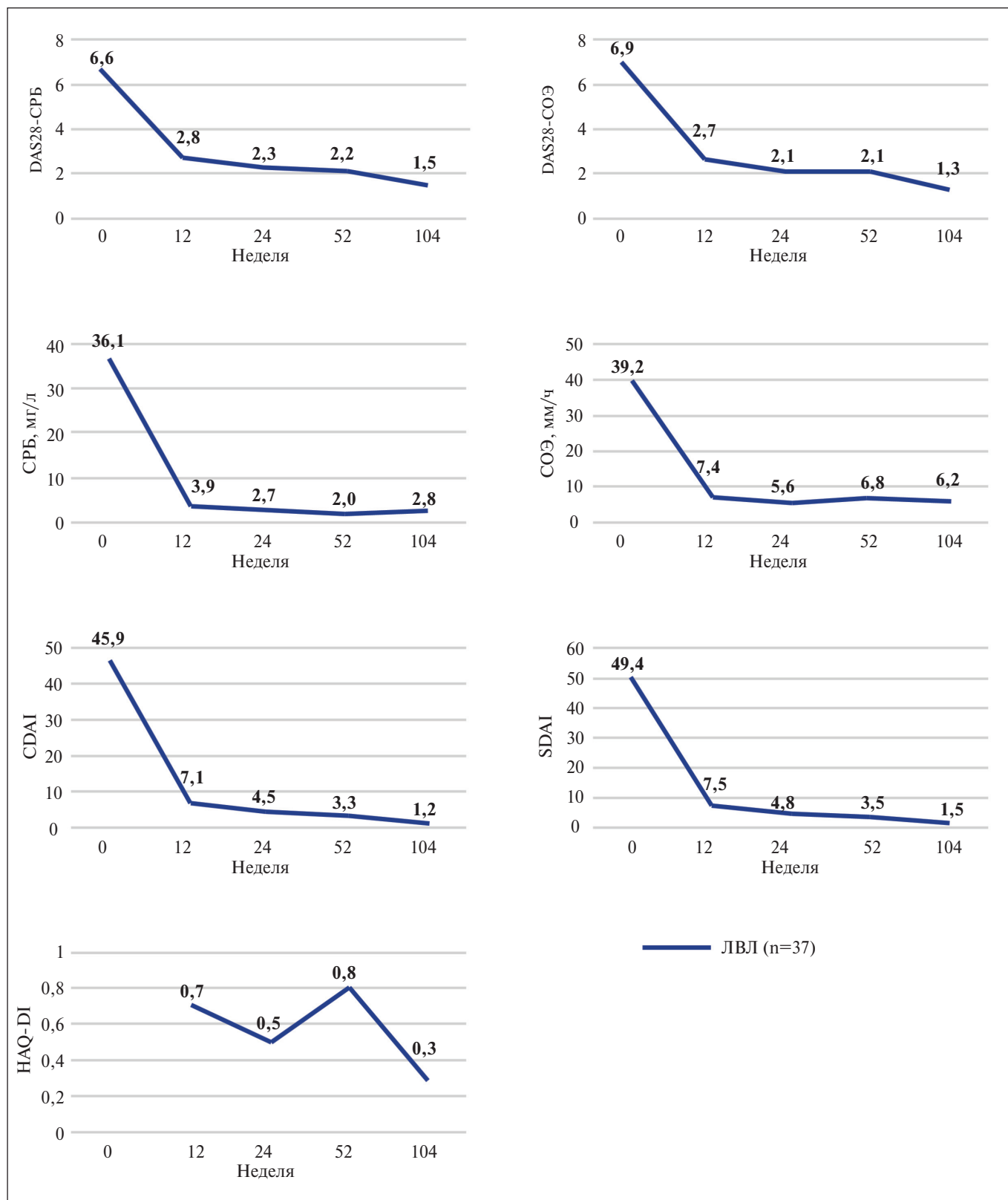
Проведен множественный регрессионный анализ с использованием 14 независимых переменных и 37 наблюдений. Наиболее интересные и статистически значимые результаты регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Таким образом, наиболее значимыми прогностическими критериями являлись возраст пациента, длительность заболевания от момента возникновения первых симптомов и от

Таблица 2. Сопутствующая терапия
Table 2. Concomitant therapy

Показатель	Значение
сБПВП, <i>в том числе:</i> МТ ЛЕФ СУЛЬФ Не получали сБПВП	35 (94,5) 28 (80) 5 (14,2) 2 (5,8) 2 (5,5)
ГК	16 (43,2)
Средняя суточная доза ГК на момент инициации терапии ЛВЛ, мг/сут, M±SD	5,8±2,2
Не получали ранее ГИБП	37 (100)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин.



Динамика клинических и лабораторных показателей активности РА на фоне терапии ЛВЛ, Me [25-й; 75-й перцентили].
 Данные опросника HAQ-DI на неделе 0 не регистрировали
 Changes in clinical and laboratory RA activity parameters during LVL therapy, Me [25th; 75th percentiles]. HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire Disability Index) data was not recorded at week 0 were

Таблица 3. Зависимость достижения ремиссии по DAS28-СРБ на неделе 104 от исходных характеристик пациентов
Table 3. Association between achieving DAS28-CRP remission at week 104 and baseline patient characteristics

Параметр	β -коэффициент	p
Возраст	0,006	0,005
ИМТ	0,005	0,661
Длительность заболевания от момента появления первых симптомов, мес	-0,001	0,026
Длительность заболевания от момента установления диагноза РА, мес	0,002	0,014
Выраженность боли по ВАШ	-0,130	0,001
Выраженность усталости по ВАШ	0,115	0,022
Выраженность утренней скованности по ВАШ	-0,040	0,062
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ	0,066	0,017
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ	0,003	0,360
ЧБС	0,036	0,070
ЧПС	0,018	0,223
СРБ	0,004	0,129
СОЭ	0,002	0,213
DAS28-СРБ	-0,423	0,130

Примечание. β -коэффициент отражает изменение зависимой переменной (DAS28-СРБ на неделе 104) при увеличении предиктора на 1 единицу. ИМТ – индекс массы тела; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

момента установления диагноза, а также показатели, оцениваемые самим пациентом (боль, усталость, активность заболевания).

Безопасность. В исследовании проводился тщательный мониторинг безопасности. Наиболее частым НЯ стало повышение активности АЛТ и АСТ, зарегистрированное у 7 (18,9%) пациентов. Реже встречались инфекции верхних дыхательных путей ($n=4$, 10,8%), повышение уровня общего холестерина ($n=3$, 8,1%), снижение уровня нейтрофилов (нейтропения 1–2-й степени, $n=2$, 5,4%), головная боль ($n=1$, 2,7%), тромбоцитопения ($n=1$, 2,7%) и тромбоцитоз ($n=1$, 2,7%). Важно отметить, что во всех случаях отклонения от референсных значений не превышали трех верхних границ нормы, что соответствует 1-й или 2-й степени тяжести по классификации СТСАЕ (версия 5.0). Данные изменения, как правило, не требовали специфической терапевтической коррекции и носили транзиторный характер. Серьезных НЯ, приведших к госпитализации или отмене терапии, за весь период наблюдения зарегистрировано не было, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности ЛВЛ.

Обсуждение. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность и благоприятный профиль безопасности ЛВЛ в терапии РА. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных в реальной клинической практике [11, 12], а также клинических исследований SOLAR и LUNAR [13, 14].

Мы наблюдали значимое снижение индексов активности заболевания DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, SDAI, CDAI, а также уровня СРБ и СОЭ в течение 2 лет терапии. Важно отметить быстрое снижение активности заболевания: уже к неделе 12

ремиссия по DAS28-СРБ или DAS28-СОЭ была зарегистрирована у 18 (48,6%) пациентов ($p < 0,001$), содержание СРБ снизилось на 89,2% ($p < 0,001$), а СОЭ – на 81,1% ($p < 0,001$). Это свидетельствует о возможности быстрого контроля как клинических, так и лабораторных признаков активности РА на фоне лечения ЛВЛ. В концепции «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) быстрое достижение ремиссии при РА является одной из приоритетных задач, очень тесно связанных с «окном возможностей» – критическим периодом в первые месяцы болезни, когда терапия максимально эффективна [15, 16]. В нашем исследовании длительность заболевания как от момента появления симптомов, так и от момента установления диагноза оказывала значимое влияние на показатели DAS28-СРБ, зарегистрированные в ходе лечения.

При анализе с использованием множественной линейной регрессии были выявлены и другие факторы, влияющие на активность РА по DAS28-СРБ на неделе 104. Возраст, а также показатели усталости и оценка пациентом активности заболевания по ВАШ оказывали значимое положительное влияние на итоговый уровень DAS28-СРБ. Неожиданным оказалось отрицательное влияние длительности заболевания от момента появления первых симптомов, а также интенсивности боли, что может быть связано с адаптацией пациентов к боли и развитием компенсаторных механизмов [17, 18]. Влияние боли было подтверждено отрицательной связью, т. е. чем интенсивнее была боль изначально, тем большая вероятность достижения низких значений индекса DAS28-СРБ отмечалась к концу недели 104. Этот результат согласуется с данными некоторых работ, показавших лучшую

эффективность терапии РА при высоком исходном уровне боли [19].

Отсутствие значимого влияния исходных параметров активности заболевания, а также лабораторных маркеров воспаления на финальное значение DAS28-СРБ может отражать способность ЛВЛ эффективно снижать активность заболевания независимо от ее исходного уровня.

Основным ограничением данного исследования является малый объем выборки (n=37) при относительно большом числе исследуемых предикторов. При увеличении анализируемого количества пациентов оценки коэффициентов независимых переменных могли бы быть более точными, а также возросла бы способность модели выявлять другие статистически значимые эффекты, которые в нашем анализе были слабыми или умеренными.

Следует отметить, что среди лабораторных параметров статистически значимых ассоциаций не выявлено, во время как показатели, оцениваемые самим пациентом, являлись ключевыми предикторами исследуемого исхода. Это согласуется с известными данными о важной роли эмоционального и поведенческого компонента в восприятии и модификации качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями [20].

Заключение. Результаты анализа подчеркивают значимость влияния как клинико-демографических характеристик (возраст, длительность заболевания), так и субъективных ощущений пациента (боль, усталость, оценка активности заболевания) на возможность достижения ремиссии по DAS28-СРБ. В ходе наблюдения доказаны эффективность и благоприятный профиль безопасности ЛВЛ в терапии пациентов с РА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации Минздрава России. Москва; 2021. Rheumatoid arthritis. Clinical recommendations of the Russian Ministry of Health. Moscow; 2021.
2. Насонов ЕЛ. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411. (In Russ.).
3. Gamboa-Cardenas RV, Ugarte-Gil MF, Pimentel-Quiroz V, et al. Predictors of Remission and Low Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients: Results From the Follow-up of a Real-World Peruvian Cohort. *J Clin Rheumatol*. 2022 Dec 1;28(8):390-396. doi: 10.1097/RHU.0000000000001878.
4. Deane KD. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024 May 1;36(3):225-234. doi: 10.1097/BOR.0000000000001013.
5. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-3627. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8.
6. Capelusnik D, Aletaha D. Baseline predictors of different types of treatment success in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Feb;81(2):153-158. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220853.
7. Priora M, Becciolini A, Celletti E, et al. Effectiveness and Predictors of Long-Term Treatment Response to Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis Cohort: General Analysis and Focus on High-Cardiovascular-Risk Subgroup-A Multicenter Study. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Dec 2;60(12):1982. doi: 10.3390/medicina60121982.
8. Yu C, Jin S, Wang Y, et al. Remission rate and predictors of remission in patients with rheumatoid arthritis under treat-to-target strategy in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;38(3):727-738. doi: 10.1007/s10067-018-4340-7.
9. Khader Y, Beran A, Ghazaleh S, et al. Predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3615-3627. doi: 10.1007/s10067-022-06307-8.
10. Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Feb;43(4):447-57. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.011.
11. Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН и др. Эффективность и безопасность леволимаба при лечении ревматоидного артрита в реальной клинической практике: первые результаты наблюдательного исследования HELIOS. *Современная ревматология*. 2024;18(3):32-43. Lila AM, Gaydukova IZ, Anoshenkova ON, et al. Efficacy and safety of levilimab in the treatment of rheumatoid arthritis in real-life clinical practice: first results of the HELIOS observational study. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):32-43. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-32-43.
12. Иванова ЛВ, Акулинушкина ЕЮ, Ведехина АН и др. Стероид-сберегающее действие леволимаба при ревматоидном артрите в реальной практике. *Терапевтический архив*. 2025;97(4):329-335. Ivanova LV, Akulinushkina EYu, Vedekhina AN, et al. Steroid-sparing effect of levilimab in rheumatoid arthritis in real practice. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(4):329-335. (In Russ.).
13. Мазуров ВИ, Лила АМ, Королев МА и др. Эффективность и безопасность леволимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с активным ревматоидным артритом: результаты 56 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы SOLAR. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):87-99. Mazurov VI, Lila AM, Korolev MA, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: 56-week results of phase III randomized double-blind placebo-controlled trial SOLAR. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(1):87-99. (In Russ.).
14. Мазуров ВИ, Лила АМ, Абдулганиева ДИ и др. Эффективность и безопасность леволимаба при внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом: результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого клинического исследования III фазы LUNAR. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):463-476. Mazurov VI, Lila AM, Abduganieva DI, et al. Extract of oak bark as a selective natural reagent for the spectrophotometric determination of iron (II) in pharmaceutical preparations and blood serum. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2025;63(5):463-476. (In Russ.).
15. 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.
16. Kastbom A, Turcinov S, Malmström V. Windows for intervention in the prearthritis phase of rheumatoid arthritis? A narrative review of key triggering events and potential preventive strategies. *RMD Open*. 2025 Jul 10;11(3):e005778. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005778.
17. Bruce M, Lopatina E, Hodge J, et al. Understanding the chronic pain journey and coping strategies that patients use to manage their chronic pain: a qualitative, patient-led,

- Canadian study. *BMJ Open*. 2023 Jul 25;13(7):e072048. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072048.
18. Абросимов ИН, Ялтонский ВМ, Лисицына ТА и др. Психологические особенности пациентов с ревматоидным артритом, имеющих выраженные тревожно-депрессивные переживания. *Современная ревматология*. 2025;19(1):64-71.
- Abrosimov IN, Yaltonsky VM, Lisitsyna TA, et al. Psychological characteristics of patients with rheumatoid arthritis with severe anxiety and depression. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):64-71. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-64-71.
19. Riffbjerg-Madsen S, Christensen AW, Voesen M, et al. Can the painDETECT Questionnaire score and MRI help predict treatment outcome in rheumatoid arthritis: protocol for the Frederiksberg hospital's Rheumatoid Arthritis, pain assessment and Medical Evaluation (FRAME-cohort) study. *BMJ Open*. 2014 Nov 13;4(11):e006058. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006058.
20. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ и др. Хроническая боль и депрессия у больных ревматоидным артритом: результаты пятилетнего наблюдения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):8-18.
- Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, et al. Chronic pain and depression in patients with rheumatoid arthritis: results of five-year follow-up. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):8-18. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

10.04.2026/23.05.2026/27.05.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией АО «БИОКАД».

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

The article is sponsored by BIOCAD JSC.

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.

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

Латыпова Л.А. <https://orcid.org/0009-0006-6213-5228>

Тараторкин Н.М. <https://orcid.org/0009-0005-7115-1513>

Особенности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом у детей: сравнение двух клинических случаев

Соломатина Н.М., Оськина А.С., Уланова С.В., Дубко М.Ф., Петрова С.И., Власова Г.В., Тащилкина Ю.В., Мешков А.В., Пешехонова Ю.В., Кузнецова А.А.
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России, Санкт-Петербург
Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ) являются гетерогенной группой мультисистемных заболеваний, характеризующихся воспалением и некрозом стенки сосудов мелкого и среднего калибра. Международное сообщество подразделяет их на три нозологические формы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом. Эпидемиология этого заболевания у детей изучена недостаточно. В Российской Федерации нет единого регистра пациентов с данным диагнозом, во всех зарубежных работах представлен лишь очень ограниченный взгляд на проблему ввиду малой выборки и трудностей в определении критериев включения в исследуемую группу. Ранняя диагностика все еще остается трудной клинической задачей.

В статье описаны два клинических наблюдения ГПА у детей, представлены методические подходы к диагностике заболевания и особенности лечения. Проведен сравнительный анализ развития ГПА у пациенток 17 и 10 лет. Рассмотрены методы диагностики ГПА при отсутствии АНЦА и необходимость внедрения биопсии легкого как «золотого стандарта» в случае АНЦА-негативного статуса.

Ключевые слова: гранулематоз с полиангиитом; дети; интерстициальное заболевание легких.

Контакты: Алла Александровна Кузнецова; pediatr-kuznetsova@yandex.ru

Для цитирования: Соломатина НМ, Оськина АС, Уланова СВ, Дубко МФ, Петрова СИ, Власова ГВ, Тащилкина ЮВ, Мешков АВ, Пешехонова ЮВ, Кузнецова АА. Особенности диагностики и лечения гранулематоза с полиангиитом у детей: сравнение двух клинических случаев. Современная ревматология. 2026;20(3):60–66. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-60-66>

Diagnostic and treatment features of granulomatosis with polyangiitis in children: comparison of two clinical cases

Solomatina N.M., Oskina A.S., Ulanova S.V., Dubko M.F., Petrova S.I., Vlasova G.V., Tashchilkina Yu.V., Meshkov A.V., Peshekhonova Yu.V., Kuznetsova A.A.
Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
2, Litovskaya Street, Saint Petersburg 194100, Russia

Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides (AAV) are a heterogeneous group of multisystem diseases characterized by inflammation and necrosis of the vessel wall of small- and medium-sized vessels. The international community subdivides them into three nosological forms: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis, and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. The epidemiology of this disease in children has been insufficiently studied. In the Russian Federation, there is no unified registry of patients with this diagnosis; in foreign studies, only a very limited view of the problem is presented due to small sample sizes and difficulties in defining inclusion criteria for the study group. Early diagnosis remains a challenging clinical task.

The article describes two clinical cases of GPA in children and presents methodological approaches to disease diagnosis and treatment. A comparative analysis of GPA development in 17- and 10-year-old female patients was performed. Diagnostic methods for GPA in the absence of ANCA and the need to implement lung biopsy as the “gold standard” in ANCA-negative status are discussed.

Keywords: granulomatosis with polyangiitis; children; interstitial lung disease.

Contact: Alla Aleksandrovna Kuznetsova; pediatr-kuznetsova@yandex.ru

For citation: Solomatina NM, Oskina AS, Ulanova SV, Dubko MF, Petrova SI, Vlasova GV, Tashchilkina YuV, Meshkov AV, Peshekhonova YuV, Kuznetsova AA. Diagnostic and treatment features of granulomatosis with polyangiitis in children: comparison of two clinical cases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):60–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-60-66>

Ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами системные васкулиты (АНЦА-СВ) – группа первичных системных васкулитов, характеризующихся поражением сосудов мелкого калибра. К этой группе относятся гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1]. По результатам исследования АНЦА-профиля выделяют АНЦА-позитивный и АНЦА-негативный статус. У взрослых пациентов АНЦА-негативный статус встречается в 10–20% случаев ГПА [2]. Исследования, посвященные частоте АНЦА-негативного статуса в детской популяции, немногочисленны [3]. Согласно эпидемиологическим данным, АНЦА-СВ страдают преимущественно девочки, пик заболеваемости приходится на вторую декаду жизни, средний возраст установления диагноза – 12–14 лет [4].

Патогенез АНЦА-СВ сложен и базируется на дефектах врожденного и приобретенного иммунитета с дисрегуляцией В-клеток, патологической продукцией АНЦА, активацией нейтрофилов и дисбалансом Т-хелперов и Т-супрессоров. Нейтрофилы являются главными клетками, инициирующими эндотелиальное и тканевое повреждение, что приводит к развитию воспалительной реакции сосудистой стенки и образованию гранулем [3]. Диагностика АНЦА-СВ трудна из-за широкого спектра вовлекаемых органов, что объясняет разнообразие клинической симптоматики, которая варьируется от локализованного поражения ЛОР-органов до системных нарушений с развитием угрожающих жизни состояний. Для АНЦА-СВ характерно поражение почек и респираторного тракта. При ГПА практически все пациенты имеют симптомы поражения верхних и нижних дыхательных путей – ринит, синусит, кровянистые выделения из носа. Отмечается также средний отит, с развитием сенсоневральной или кондуктивной тугоухости. Образование гранулем и некротизирующий процесс ведут к перфорации носовой перегородки. Согласно классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. для ГПА характерны узловые объемные образования или полости в легких, которые выявляются при инструментальном исследовании органов грудной клетки.

Приводим два клинических случая ГПА у детей.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Т., 17 лет, родилась доношенной, росла и развивалась в соответствии с возрастом, на диспансерном учете не состояла, наследственность неотягощена. Заболела в возрасте 17 лет с повышения температуры до фебрильных цифр. Диагностирован двусторонний острый средний отит. Амбулаторное лечение: антибактериальная терапия (АБТ) без эффекта. Через 1 мес после начала заболевания госпитализирована в ЛОР-отделение с жалобами на снижение слуха, шум в ушах. Проведена двусторонняя тимпанопункция, получено гнойное отделяемое под давлением справа, серозное отделяемое под давлением слева, в посевах отделяемого из уха роста микрофлоры не выявлено. Выполнена простая кортикальная антромастоидотомия. Клинический диагноз: острый двусторонний гнойный средний отит, перфоративная стадия справа. Правосторонний мастоидит. Тугоухость 2-й степени слева, 3-й степени справа. В анализе крови лейкоцитоз ($15,3 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($628,0 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ – 78 мм/ч. На фоне АБТ и симпто-

матической терапии сохранялись подъемы температуры до фебрильных значений и выделения из левого уха, снижение слуха. Назначен дексаметазон 8 мг внутривенно, проведены смена АБТ (Цефоперазон + Сульбактам в течение 2 нед, затем Меропенем 10 дней), местная терапия. На фоне комбинированного лечения температура нормализовалась, уменьшились клинические проявления отита. При гистологическом исследовании операционного материала мастоидальной полости определялись грануляции с единичными гигантскими многоядерными клетками, очагами обызвествления.

После завершения лечения – вновь повышение температуры до фебрильных цифр. Для выявления причин длительной лихорадки при отсутствии клинических симптомов поражения нижних дыхательных путей проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (ОГК). В верхних долях легких с обеих сторон визуализировались достаточно крупные участки уплотнения с полостями кавитации (рис. 1). При диагностической бронхоскопии с биопсией легких диагностирован диффузный двусторонний эрозивный эндобронхит. При гистологическом исследовании определялась лимфоплазматочная инфильтрация стенки бронха с разрастанием соединительной ткани, плоскоклеточной метаплазией и наличием гигантских многоядерных клеток. Анализ АНЦА-профиля: АНЦА к миелопероксидазе (МПО) – 0,26 Ед/мл (норма – 0–1 Ед/мл), АНЦА к протеиназе 3 (ПР3) – 5,45 Ед/мл (норма – 0–1 Ед/мл). В процессе дифференциальной диагностики исключены: туберкулез, аспергиллез легких, коронавирусная инфекция, гемосидероз [4, 5].

Таким образом, дебютом заболевания у больной было поражение ЛОР-органов (острый двусторонний гнойный средний отит, перфоративная стадия справа, правосторонний мастоидит), отсутствовала положительная динамика при проведении длительных курсов АБТ, но был кратковременный положительный эффект при назначении системных глюкокортикоидов (ГК). У больной отмечались высокая лихорадка, воспалительная активность при отсутствии клинических проявлений со стороны других органов, включая легкие. При КТ ОГК с обеих сторон визуализировались крупные участки уплотнения с полостями кавитации, что является характерным рентгенологическим признаком ГПА [5]. Однотипность результатов биопсии ЛОР-органов и легких, положительный результат анализа АНЦА-профиля позволили диагностировать ГПА с поражением ЛОР-органов, легких. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, назначен ритуксимаб – РТМ (4 инфузии). Продолжено лечение системными ГК: преднизолон в дозе 1 мг/кг (60 мг/сут).

На фоне лечения наблюдалось улучшение общего состояния, снижение лабораторных признаков воспалительной активности и положительная динамика по данным КТ ОГК через 12 мес после начала терапии (рис. 2).

Клиническое наблюдение 2

Пациентка П., 10 лет, родилась доношенной, росла и развивалась в соответствии с возрастом. Наследственность: у прабабушки бронхиальная астма. Заболевание дебютировало в возрасте 10 лет с появления боли в нижних отделах грудной клетки слева. Наблюдалась с диагнозом межреберной невралгии, амбулаторно получала симптоматическое лечение, однако боль сохранялась, появилась фебрильная лихорадка. На рентгенограмме ОГК описаны шаровидные двусторонние участки инфильтрации, диагностирована «двусторонняя пневмония». При этом клинические симптомы поражения респираторного тракта отсут-

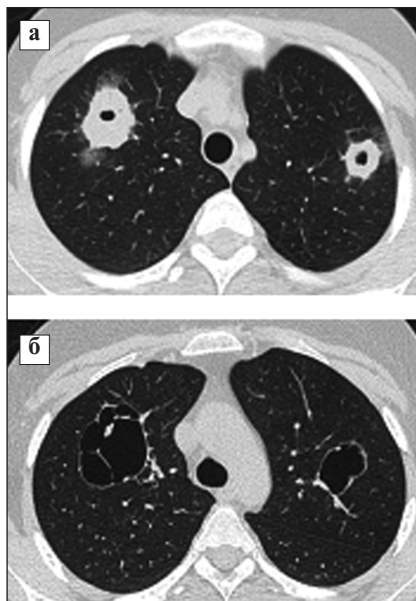


Рис. 1. КТ ОГК пациентки Т. в дебюте заболевания до (а) и через 6 мес после начала терапии (б): а — видны очаги с центральными полостями распада в S1 правого и S1-II левого легкого, справа — с наличием изменений по типу «матового стекла»; б — уменьшение толщины стенки полостей, исчезновение «матовых стекол»

Fig. 1. Chest CT of patient T. at disease onset before therapy (a) and 6 months after therapy initiation (b): a — lesions with central cavitation are seen in segment VI of the right lung and segments VI–II of the left lung; on the right, “ground-glass” changes are also present; b — decreased wall thickness of cavities and disappearance of “ground-glass” opacities

ствовавали. Проведено 4 курса АБТ, температура нормализовалась, самочувствие улучшилось, боль купировалась. На контрольных рентгенограммах ОГК изменения сохранялись. Рекомендована повторная рентгенограмма ОГК через 1 мес.

Через 1 мес у ребенка вновь появились фебрильная лихорадка и боль в области грудной клетки слева. В анализе крови лейкоцитоз ($12,8 \cdot 10^9/\text{л}$), тромбоцитоз ($488,0 \cdot 10^9/\text{л}$), СОЭ — 18 мм/ч. При КТ ОГК визуализировались множественные очаги уплотнения с неровными контурами, окруженные измененной легочной тканью по типу «матового стекла» (рис. 3).

С учетом сохранявшейся воспалительной активности в анализах крови и отсутствия клинических проявлений инфекционного процесса, а также неэффективности АБТ были исключены аутоиммунные заболевания. Титр серологических маркеров: АНЦА IgG к МПО — 0,28 Ед/мл (норма — 0–1 Ед/мл), АНЦА IgG к ПРЗ — 0,72 Ед/мл (норма — 0–1 Ед/мл). Отмечались гиперпродукция антител: IgA — 2,60 г/л (норма — 0,60–2,30 г/л), IgM — 2,08 г/л (норма — 0,40–1,60 г/л), IgG — 14,61 г/л (норма — 6,00–14,00 г/л), а также наличие антител к *Saccharomyces cerevisiae* — ASCA (IgA ASCA — 25,54 Ед/мл, IgG ASCA — 11,17 Ед/мл, норма — до 10 Ед/мл). При этом отсутствовали клинические симптомы

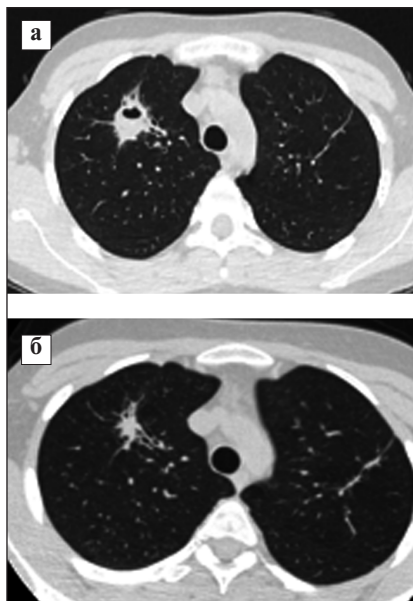


Рис. 2. КТ ОГК пациентки Т. через 12 мес (а) и 15 мес (б) терапии. На фоне терапии прослеживается положительная динамика в виде уменьшения полости кавитации справа и последующего разрешения с обеих сторон с остаточными линейными уплотнениями слева и утолщением стенки прилегающих бронхов

Fig. 2. Chest CT of patient T. after 12 months (a) and 15 months (b) of therapy. During therapy, positive changes are observed, including reduction of the cavitation cavity on the right and subsequent resolution on both sides with residual linear opacities on the left and thickening of the walls of adjacent bronchi

поражения желудочно-кишечного тракта. Для исключения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в том числе болезни Крона с внекишечными проявлениями, выполнено исследование кала на кальпротектин — отклонения от референсных значений не выявлено. Проведена колоноскопия — эндоскопическая картина катарального проктита. Клинические и эндоскопические проявления ВЗК отсутствовали. В ходе дифференциальной диагностики исключены: онкологическая патология, туберкулез, аспергиллез, ВИЧ.

Принимая во внимание особенности течения заболевания, для определения характера морфологических изменений в паренхиме легкого проведена торакоскопическая биопсия легкого. Двумя группами патоморфологов выявлены множественные эпителиоидноклеточные гранулемы с гигантскими многоядерными клетками, клетками инородных тел, очаги некроза неправильной формы, выраженная периваскулярная и перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация. Гистологическая картина соответствовала ГПА.

Таким образом, у девочки 10 лет заболевание дебютировало с боли в области грудной клетки, лихорадки, но без катаральных явлений со стороны респираторной системы. Изменения на рентгенограмме ОГК трактовались как «двусторонняя пневмония», 4 курса АБТ оказались неэффективны. Учитывая особенности течения заболевания, в стационаре проведены КТ ОГК, расширенное лабораторное обследование, биопсия легких, расширенный дифференциально-диагностический поиск. На основании полученных результатов биопсии легкого выявлена гистологическая картина, характерная для ГПА. В данном случае при отрицательных значениях серологических маркеров АНЦА поставлен диагноз АНЦА-негативного ГПА с поражением легких.

После начала терапии преднизолоном 1 мг/кг per os (45 мг/сут) и метотрексатом (МТ) 15 мг/м² (20 мг/сут) наблюдалась нормализация температуры тела и клинико-лабораторных показателей. По данным КТ ОГК через 3 мес после начала терапии отмечалась положительная динамика: уменьшение ранее выявленных очагов уплотнения, появление на их месте линейных уплотнений с регрессом очагов в нижней доле легкого справа (рис. 4).

На фоне терапии преднизолоном, которая продолжалась 8 мес, несмотря на снижение дозы, у ребенка возникли синдром Иценко–Кушинга и компрессионные переломы TIII, Tv, TVII, что потребовало отмены системных ГК при продолжении цитостатической терапии МТ. Назначен препарат из группы бисфосфонатов 30 мг внутривенно капельно 1 раз в день № 3.

При обследовании через 6 мес у пациентки отмечались жалобы на боль в правом боку, субфебрильную температуру до

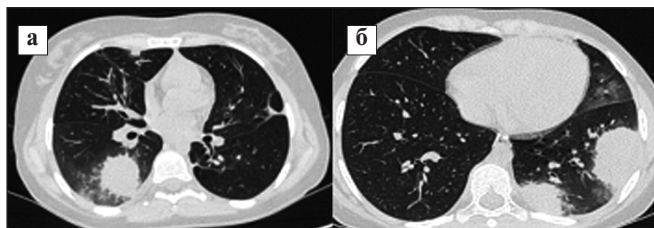


Рис. 3. КТ ОГК пациентки П. через 2 мес после начала заболевания (а, б). Определяются множественные очаги уплотнения с неровными контурами, окруженные измененной легочной тканью типа «матового стекла» в нижних долях с обеих сторон

Fig. 3. Chest CT of patient P. 2 months after disease onset (a, b). Multiple areas of consolidation with irregular contours surrounded by “ground-glass” changes in the lung parenchyma are detected in the lower lobes on both sides

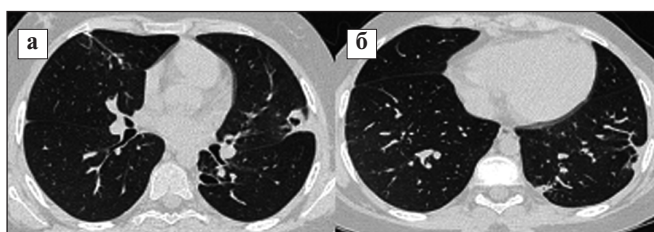


Рис. 4. КТ ОГК пациентки П. Динамика через 3 мес терапии (а, б). Полный регресс очага в нижней доле справа и регресс с остаточными линейными уплотнениями и утолщением стенок бронхов

Fig. 4. Chest CT of patient P. Changes after 3 months of therapy (a, b). Complete regression of the lesion in the right lower lobe and regression with residual linear opacities and bronchial wall thickening

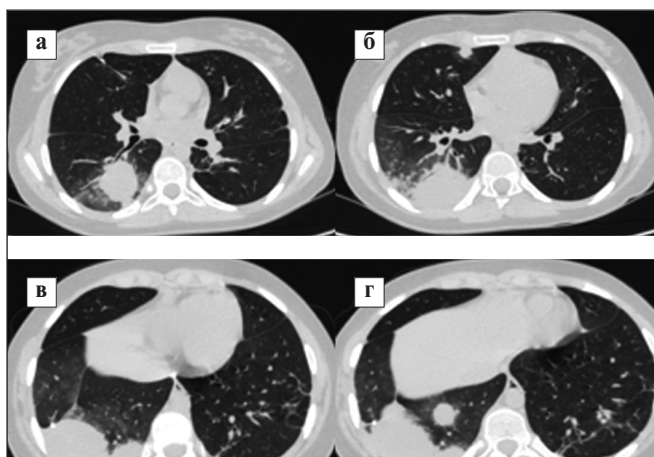


Рис. 5. КТ ОГК пациентки П. Контрольное обследование через 6 мес (а – в). Множественные очаги уплотнения легочной ткани с участками по типу «матового стекла» по периферии

Fig. 5. Chest CT of patient P. Follow-up examination after 6 months (a–d). Multiple areas of lung consolidation with peripheral “ground-glass” changes

37,4 °С. При аускультации в легких – ослабление дыхания справа по задней поверхности в проекции нижней доли, хрипы не выслушивались. При КТ ОГК (рис. 5) выявлена отрицательная динамика в виде появления множества новых очагов уплотнения легочной ткани преимущественно справа, что потребовало на-

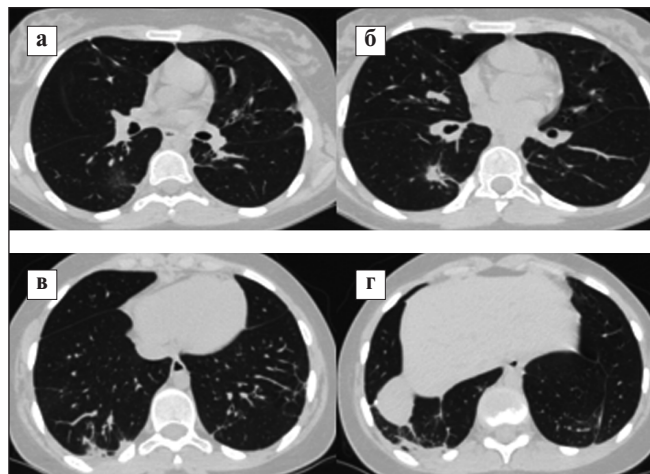


Рис. 6. КТ ОГК пациентки П. через 6 мес после коррекции терапии (а – в). Частичный регресс с остаточными линейными уплотнениями и утолщением стенки прилегающих бронхов преимущественно в нижних отделах с обеих сторон

Fig. 6. Chest CT of patient P. 6 months after therapy adjustment (a–d). Partial regression with residual linear opacities and thickening of adjacent bronchial walls predominantly in the lower lung zones on both sides

значения генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) РТМ (4 парентеральных введения по 500 мг), в настоящее время препарат одобрен для лечения ГПА у детей. МТ заменен на препарат микофеноловой кислоты по 360 мг 3 раза в день. Через 6 мес после коррекции терапии при КТ ОГК (рис. 6) наметилась положительная динамика – уменьшение выявленных ранее очагов в средней и нижней долях справа, новые очаги не определялись.

Пациентка продолжала получать терапию препаратом микофеноловой кислоты более 12 мес. На фоне этой терапии отмечалась положительная клиническая и лабораторная динамика, новых очагов по данным КТ ОГК не выявлено.

Таким образом, у пациентки с дебютом заболевания в 10 лет задержка с установлением диагноза была обусловлена отсутствием типичного симптомокомплекса АНЦА-СВ. Только при проведении КТ ОГК визуализировались типичные узловые образования, которые дали основание для расширенного обследования и проведения торакоскопической биопсии легких, что позволило диагностировать системный васкулит, ГПА при отрицательных результатах АНЦА-профиля.

Обсуждение. ГПА – некротизирующий васкулит, поражающий преимущественно ЛОР-органы, дыхательную систему, почки, кожу, нервную систему, глаза [3]. ГПА является наиболее распространенным среди АНЦА-СВ. За последние 30 лет частота выявления ГПА выросла в 4 раза [6]. Точная причина возникновения ГПА неизвестна. В основе его патогенеза лежат избыточная продукция АНЦА и патологическая активация нейтрофилов с образованием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). Отмечается повышенная выработка МПО или ПРЗ как компонентов NETs, способных активировать дендритные клетки и приводить к выработке АНЦА. Триггером может служить множество причин: инфекции и/или активация альтернативного пути комплемента [7]. Современные методы

**Классификационные критерии ГПА ACR/EULAR (2022) [10, 11, 13]
ACR/EULAR (2022) classification criteria for GPA [10, 11, 13]**

Эти критерии следует применять у пациентов с гранулематозом с установленным диагнозом васкулита мелких и средних сосудов. Альтернативные диагнозы, имитирующие васкулит, должны быть исключены до применения критериев

Клинические критерии	
Поражение носа: кровянистые выделения, язвы, корки, заложенность, дефект перегородки/перфорация	+3
Поражение хрящей (воспаление ушных или носовых хрящей, охриплость голоса или стридор, эндобронхиальное поражение, седловидный нос)	+2
Кондуктивная или нейросенсорная тугоухость	+1

Лабораторные критерии, методы визуализации, биопсия	
Положительный тест на АНЦА к ПРЗ	+5
Легкие: для ГПА характерны узловые объемные образования или полости в легких, выявляющиеся при инструментальном исследовании ОГК	+2
Гранулематозное воспаление в стенке артерии, периваскулярной или экстраваскулярной зоне	+2
Хроническое воспаление полости носа, выделения, корки, гранулемы. Мастоидит	+1
Некротизирующий пауци-иммунный гломерулонефрит при биопсии	+1
Положительный тест на АНЦА к МПО	-1
Количество эозинофилов в крови $>1 \cdot 10^9/\text{л}$	-4

Суммируйте баллы по всем пунктам. Для подтверждения диагноза ГПА необходима оценка от 2 до 5

скрининга направлены на выявление серотипа АНЦА, а именно АНЦА-ПРЗ и АНЦА-МПО. При ГПА в 80–90% случаев наблюдаются АНЦА к ПРЗ, тогда как наличие антител к МПО более характерно для МПА.

ГПА часто дебютирует с жалоб со стороны ЛОР-органов — рецидивирующего отита, мастоидита, неспецифических симптомов (лихорадка, слабость, необъяснимое снижение массы тела, полиартралгии и миалгии).

Для ГПА характерна триада признаков:

- поражение верхних и нижних дыхательных путей;
- системный васкулит;
- поражение почек.

Можно выделить два основных фенотипа ГПА, однако нет единого мнения относительно их определения [8]. Локализованные формы, или, как их сейчас называют, «формы, ограниченные ЛОР-органами», чаще всего характеризуются изолированным поражением ЛОР-органов, при этом они имеют рецидивирующий и рефрактерный к терапии характер. Диффузные формы проявляются поражением почек и/или диффузным альвеолярным кровоизлиянием, вовлечением по крайней мере одного жизненно важного органа или сочетанием поражения органа, не являющегося жизненно важным, с неспецифическими признаками системного заболевания.

Лабораторные тесты определяют присутствие АНЦА в 90% случаев при диффузных формах и только в 50–80% случаев при локализованных [9].

Статус АНЦА (положительный или негативный) и серотип АНЦА (АНЦА-ПРЗ или АНЦА-МПО) связаны с риском рецидива. Независимо от клинического фенотипа пациенты с АНЦА-ПРЗ на момент установления диагноза имеют более высокий риск рецидива, чем пациенты с АНЦА-МПО. Длительно сохраняющийся положительный результат определения АНЦА, несмотря на клиническую ремиссию или сероконверсию с отрицательного на положительный результат, также связывают с повышенным риском рецидива [10].

Для диагностики ГПА применяют рекомендации EULAR, Международной педиатрической ревматологической орга-

низации по клиническим исследованиям (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, PRINTO), Европейского общества детских ревматологов (Paediatric Rheumatology European Society, PReS) и ACR [11]. Показана высокая информативность классификационных критериев ACR/EULAR для ГПА у детей 2022 г. (см. таблицу) при сравнении их с критериями ГПА, одобренными EULAR/PRINTO/PReS в Анкаре в 2008 г. В группе ГПА 73 пациента соответствовали критериям PReS, принятым в Анкаре, и 69 — критериям ACR/EULAR. Чувствительность критериев PReS и критериев ACR/EULAR составила 94,8 и 89,6% соответственно, специфичность — 95,3 и 96,3%. Не обнаружено существенной разницы между чувствительностью и специфичностью обоих вариантов классификационных критериев ($p=0,229$ и $p=0,733$ соответственно) [12].

Ввиду мультисистемного характера заболевания дифференциальная диагностика при ГПА проводится с широким кругом заболеваний (рис. 7).

У пациентки Т., 17 лет, в дебюте заболевания диагностировано характерное для ГПА поражение ЛОР-органов с наличием гнойного отделяемого из уха при отрицательных результатах микробиологических исследований, высоких лабораторных показателях воспалительной активности и отсутствии эффекта АБТ, что потребовало исключения аутоиммунного процесса. Через 3 мес после дебюта заболевания для выяснения причин длительной лихорадки проведена КТ ОГК, выявлены двусторонние узловые образования в легких с очагами деструкции и только тогда заподозрен АНЦА-ассоциированный васкулит и выполнено исследование серологических маркеров АНЦА-СВ. Положительный тест на АНЦА-ПРЗ, биопсия легких позволили подтвердить аутоиммунное воспаление и диагностировать АНЦА-СВ — ГПА. Положительный АНЦА-профиль является важным критерием дифференциальной диагностики, раннее его выявление в совокупности с клинико-лабораторными, инструментальными данными и гистологическим исследованием помогают своевременно установить диагноз и назначить необходимое лечение. У этой пациентки задержка с уста-

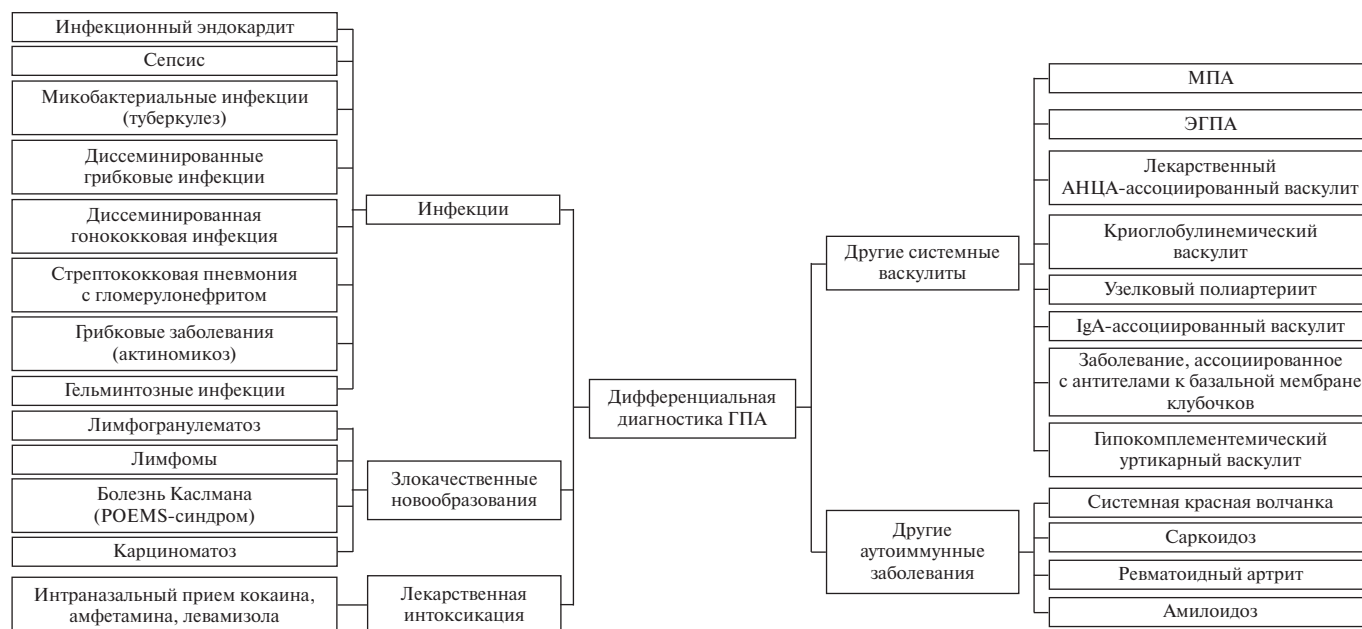


Рис. 7. Дифференциальная диагностика ГПА [8]

Fig. 7. Differential diagnosis of GPA [8]

новлением диагноза и назначением лечения составила более 3 мес, в течение которых она получала многократные курсы АБТ без эффекта.

Во втором клиническом наблюдении у пациентки П. в предпубертатном периоде в дебюте болезни симптомы были не столь специфичны. Боль в спине, наличие двусторонних «инфильтративных изменений» на рентгенограмме ОГК привели к ошибочной диагностике «двусторонней пневмонии», при этом отсутствовали клинические симптомы, характерные для пневмонии и положительная динамика после проведения нескольких курсов АБТ. Наличие признаков воспалительной активности, сохраняющихся двусторонних крупных узловых образований с полостями кавитации, обнаруженных при КТ ОГК, отсутствие маркеров инфекционного процесса по данным бронхоскопии с микробиологической оценкой материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) потребовало исключения аутоиммунных процессов. Однако при неоднократной оценке АНЦА-профиля результат был отрицательный. Хотя образование АНЦА считается характерным признаком ГПА и используется для ранней диагностики заболевания, почти у 20% пациентов с ГПА тест на АНЦА дает отрицательный результат, а 10% случаев ГПА относят к так называемым АНЦА-негативным формам [10]. В данном случае установить диагноз можно только на основании гистологического исследования пораженного органа. При АНЦА-негативном варианте ГПА с преимущественным поражением легких и прогрессирующим течением только биопсия легких позволяет поставить диагноз при нетипичной клинической картине дебюта заболевания. В процессе дифференциальной диагностики у пациентки выявлено повышение уровня IgA, IgM и IgG, определялись антитела к ASCA, что может наблюдаться при ВЗК с внекишечными проявлениями, но, по данным литературы, повышение уровня антител в крови связано с дисрегуляцией иммунной системы и приводит к гиперпродукции антител у пациентов с ГПА. Наличие ASCA при ГПА

может свидетельствовать о перекрестной реактивности между молекулами, связанными с клеточной оболочкой дрожжей и собственными тканями организма [14].

Возможная вариативность показателей и отсутствие АНЦА создают ряд трудностей при диагностике ГПА, особенно на ранних этапах заболевания, поэтому единственным методом диагностики ГПА, который позволяет поставить диагноз в случае выявления АНЦА-негативного профиля, остается биопсия пораженного участка легких, что продемонстрировано в представленных клинических наблюдениях.

Терапия ГПА в соответствии с клиническими рекомендациями, принятыми в Российской Федерации, делится на два основных направления: индукция ремиссии и поддержание ремиссии. Используются препараты группы ГИБП (РТМ), цитостатические препараты (циклофосфамид, МТ, азатиоприн, микофеноловая кислота), а также системные ГК (преднизолон или метилпреднизолон) [15–18]. У пациентки Т. с АНЦА-позитивным васкулитом после установления диагноза начата терапия РТМ, что дало возможность достичь быстрой и стойкой ремиссии. Пациентке П. в связи с отсутствием АНЦА были назначены ГК, получена положительная клинико-рентгенологическая динамика, однако отмечались связанные с терапией нежелательные явления (компрессионный перелом позвоночника, синдром Иценко–Кушинга). При снижении дозы ГК возникло обострение основного заболевания. Индукционная терапия РТМ позволила достичь ремиссии. Для поддержания ремиссии потребовалась длительная, более 2 лет, иммуносупрессивная терапия.

Заключение. Таким образом, на основании представленных клинических наблюдений можно сделать следующие выводы.

1. Наличие клинических симптомов поражения ЛОР-органов с высокими лабораторными показателями воспалительной активности при исключении инфекционного процесса по результатам микробиологического анализа из дыхательных

путей, посевов крови, отсутствии эффекта АБТ требует верификации аутоиммунного заболевания с обязательным анализом АНЦА-профиля.

2. Клинико-рентгенологические симптомы преимущественно двустороннего поражения нижних дыхательных путей в сочетании с высокой лабораторной активностью при отсутствии инфекционного процесса с учетом микро-

биологического пейзажа БАЛ требуют исключения аутоиммунного процесса с анализом АНЦА-профиля и проведением биопсии легких, что позволяет даже при АНЦА-негативном профиле диагностировать АНЦА-СВ и своевременно начать адекватное лечение.

3. Любимый ребенок с дебютом АНЦА-СВ должен рассматриваться с позиций угрожающих для жизни состояний.

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

- Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, et al. British Society for Rheumatology Guideline Steering Group. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Aug 1;64(8):4470-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keaf240.
- Jennette JC. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan; 65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715.
- Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Aug; 73(8):1366-1383. doi:10.1002/art.41773.
- Кузнецова АА, Петрова СИ, Дубко МФ и др. Идиопатический гемосидероз легких: трудности дифференциальной диагностики. Пульмонология. 2025;35(6):883-893. doi:10.1002/art.41773.
- Kuznetsova AA, Petrova SI, Dubko MF, et al. Idiopathic hemosiderosis of the lungs: difficulties of differential diagnosis. *Pul'monologiya*. 2025; 35(6):883-893. (In Russ).
- Belozerov KE, Solomatina NM, Isupova EA, Kuznetsova AA, Kostik MM. Systemic juvenile idiopathic arthritis-associated lung disease: a retrospective cohort study. *World J Clin Pediatr*. 2024 Mar 9;13(1):88912. doi: 10.5409/wjcp.v13.i1.88912.
- Yang H, Biermann MH, Brauner JM, et al. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Front Immunol*. 2016 Aug;7:302. doi: 10.3389/fimmu.2016.00302.
- Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al. Author Correction: Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Feb;15(2):123. doi: 10.1038/s41584-019-0168-z.
- Lu Z, Tan LW, Xu H, et al. Performance of EMA algorithm, 2022 ACR/EULAR criteria, and EMA-ACR/EULAR algorithm in classifying pediatric ANCA-associated vasculitis: a national cohort study in China. *World J Pediatr*. 2025 Apr; 21(4):372-85. doi:10.1007/s12519-025-00899-2.
- Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1121-5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.017.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764.
- Pyo JY, Lee LE, Park YB, Lee SW. Comparison of the 2022 ACR/EULAR Classification Criteria for Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Previous Criteria. *Yonsei Med J*. 2023 Jan;64(1):11-17. doi: 10.3349/ymj.2022.0435.
- Kaya Akca U, Batu ED, Jelusic M et al. Comparison of EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 and 2022 ACR/EULAR classification criteria for granulomatosis with polyangiitis in children. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Sep 1;63 (S12):S1122-S1128. doi:10.1093/rheumatology/kead693.
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3): 315-20. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221795.
- Barahona-Garrido J, Sarti HM, Barahona-Garrido MK, et al. Serological markers in inflammatory bowel disease: a review of their clinical utility. *Rev Gastroenterol Mex*. 2009;74(3):230-7.
- Figueiredo R, Pires Duro I, Marinho A, et al. Granulomatosis with Polyangiitis in Adolescence: Two Distinct Presentations. *Case Rep Rheumatol*. 2021 Jun;2021:6642910. doi: 10.1155/2021/6642910.
- van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan-Dec;16: 17534666221117002. doi: 10.1177/17534666221117002.
- Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, Adikari M. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Aug 1;64 (8):4470-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keaf240.
- Fijolek J, Sniady A. Clinical Insights and Therapeutic Strategies for the Treatment of Interstitial Lung Disease in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Current Trends and Future Directions. *J Clin Med*. 2025 Jun;14(13):4631. doi: 10.3390/jcm14134631.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.02.2026/15.04.2026/21.04.2026

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.

Соломатина Н.М. <https://orcid.org/0009-0006-2779-3479>

Оськина А.С. <https://orcid.org/0009-0000-8164-2504>

Уланова С.В. <https://orcid.org/0009-0004-3809-058X>

Дубко М.Ф. <https://orcid.org/0000-0002-6834-1413>

Петрова С.И. <https://orcid.org/0000-0003-4212-416X>

Власова Г.В. <https://orcid.org/0000-0003-4070-2835>

Ташилкина Ю.В. <https://orcid.org/0009-0003-0952-3051>

Мешков А.В. <https://orcid.org/0000-0003-1563-3057>

Пешехонова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-5942-261X>

Кузнецова А.А. <https://orcid.org/0000-0002-0157-4175>

История и современные тенденции экстракорпоральных методов терапии в ревматологии. Часть 1. Лечение системной красной волчанки

Плетнёв Е.А.¹, Асеева Е.А.¹, Соловьев С.К.¹, Покровский Н.С.², Абдуллин Е.Т.³,
Аверкиев В.Л.⁴, Зоткин Е.Г.¹, Ли́ла А.М.^{1,5}

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

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва; ³ФГОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴АО Группа компаний «Медси», Москва; ⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 121552, Москва, ул. Академика Чазова, 15А;

³Россия, 119991, Москва, Лениские горы, 1; ⁴Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

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

Патогенез аутоиммунных ревматических заболеваний — сложный многофакторный процесс, в основе которого лежит активация различных звеньев иммунной системы. Одним из подходов к лечению данных заболеваний являются технологии экстракорпоральной терапии, которые представляют собой методики, направленные на удаление из крови компонентов, участвующих в патогенезе заболеваний и приводящих к повреждению тканей. В обзоре рассматриваются различные методики терапевтического афереза, которые применяются для лечения системной красной волчанки.

Ключевые слова: системная красная волчанка; экстракорпоральная терапия; терапевтический аферез; плазмаферез; плазмасорбция; цитаферез.

Контакты: Евгений Андреевич Плетнёв; eugenepletnev@mail.ru

Для цитирования: Плетнёв ЕА, Асеева ЕА, Соловьев СК, Покровский НС, Абдуллин ЕТ, Аверкиев ВЛ, Зоткин ЕГ, Ли́ла АМ. История и современные тенденции экстракорпоральных методов терапии в ревматологии. Часть 1. Лечение системной красной волчанки. Современная ревматология. 2026;20(3):67–71. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-67-71>

History and current trends in extracorporeal methods of therapy in rheumatology. Part 1. Treatment of systemic lupus erythematosus

Pletnev E.A.¹, Aseeva E.A.¹, Solovyev S.K.¹, Pokrovsky N.S.², Abdullin E.T.³,
Averkiev V.L.⁴, Zotkin E.G.¹, Lila A.M.^{1,5}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³Lomonosov Moscow State University, Moscow; ⁴AO GK MEDSI, Moscow; ⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²15A, Academician Chazov Street, Moscow 121552, Russia;

³1, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia; ⁴3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia; ⁵2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases is a complex multifactorial process based on activation of various components of the immune system. One of the approaches to the treatment of these diseases is extracorporeal therapy technologies, which are techniques aimed at removing from the blood the components involved in pathogenesis and leading to tissue damage. This review discusses various therapeutic apheresis techniques used for the treatment of systemic lupus erythematosus.

Keywords: systemic lupus erythematosus; extracorporeal therapy; therapeutic apheresis; plasmapheresis; plasmosorption; cytapheresis.

Contact: Evgeny Andreevich Pletnev; eugenepletnev@mail.ru

For citation: Pletnev EA, Aseeva EA, Solovyev SK, Pokrovsky NS, Abdullin ET, Averkiev VL, Zotkin EG, Lila AM. History and current trends in extracorporeal methods of therapy in rheumatology. Part 1. Treatment of systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):67–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-67-71>

Аутоиммунные ревматические заболевания являются одной из ведущих проблем медицины XXI в. Аутоиммунитет выступает ключевым звеном в развитии множества хронических воспалительных патологий и формируется под влия-

нием универсальных триггерных факторов и генетической предрасположенности, а также характеризуется патогенетическими механизмами, включающими активацию как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Аутоиммунитет —

многофакторный процесс, связанный с активацией приобретенного Т-клеточного и В-клеточного звеньев иммунитета с участием цитокинов, хемокинов и других медиаторов иммунного ответа и воспаления [1]. При развитии большинства аутоиммунных заболеваний наблюдаются активация В-клеточного звена и гиперпродукция широкого спектра аутоантител к различным ядерным структурам, цитоплазматическим и мембранным белкам, базальной мембране тканей, а также к внеклеточным антигенам, таким как коллаген и миелин [2]. Механизмы патогенного действия антител различны. Это может быть стимуляция гормональных рецепторов, имитирующая эффекты гормонов; блокирование нейрональной трансмиссии; индукция клеточного лизиса и воспаления. Важный механизм, определяющий патогенетическое значение аутоантител к внутриклеточным аутоантигенам, связан с образованием иммунных комплексов, индуцирующих комплемент-зависимое тканевое воспаление и/или Fc-рецептор-зависимую активацию клеток иммунной системы [1].

Немаловажное значение в развитии аутоиммунных заболеваний имеет клеточный компонент врожденного иммунитета. Так, нейтрофилы обладают способностью к формированию специальных структур, получивших название нейтрофильных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs). NETs содержат ДНК, цитруллинированные белки, которые являются источником аутоантигенов, а также могут индуцировать синтез провоспалительных цитокинов [3]. Классическими аутоиммунными ревматическими заболеваниями, с которыми чаще всего сталкивается ревматолог, являются ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), для лечения тяжелых рефрактерных форм которых можно использовать методы экстракорпоральной терапии.

Методы экстракорпоральные терапии

Терапевтический аферез – обобщенное название группы методов экстракорпоральной гемокоррекции, в основе которых лежит удаление из крови ее отдельных фракций или компонентов, участвующих в патогенезе заболевания. Существуют различные методы терапевтического афереза, которые широко используются в медицинской практике [4]. Хотя теоретические основы технологии афереза были заложены в начале XX в. в работах В.А. Юревича и Н.К. Розенберга [5], а также J.J. Abel и соавт. [6], в клиническую практику этот метод пришел лишь в 1959 г., когда М.А. Rubenstein и соавт. [7] впервые использовали плазмаферез (ПФ) в лечении тромбоцитопенической пурпуры.

На современном этапе выделяют следующие технологии терапевтического афереза:

- центрифужные, в которых для разделения составляющих элементов крови используется центробежная сила (ПФ/плазмообмен – ПО, лейкоцитоферез);
- фильтрационные (мембранные), в которых применяются специальные мембранные фильтры, представляющие собой пористые структуры с определенным диаметром пор, зависящим от того, какие вещества необходимо удалить (ПФ/ПО, каскадная плазмофильтрация/двойная фильтрация плазмы – ДФП);
- сорбционные, в которых используются сорбенты для удаления конкретных структур (гранулоцитоферез, лейкоцитоферез, гемосорбция – ГС, – плазмсорбция – ПС, – иммуносорбция – ИС) [4, 8].

ПФ (центрифужный или мембранный) является наименее селективным методом, с помощью которого удаляется некоторый объем плазмы с последующим его замещением инфузионными растворами или донорской плазмой. При ПО удаляется более 70% объема циркулирующей плазмы [4].

При проведении каскадной плазмофильтрации или ДФП кровь проходит через систему двух фильтров, при этом на первом фильтре идет разделение форменных элементов крови и плазмы, а на втором – очищение плазмы от макромолекул, в частности иммуноглобулинов и иммунных комплексов; после чего «очищенная» плазма и форменные элементы возвращаются обратно в кровотока [9]. Селективность данной методики существенно выше таковой классического ПФ. Наиболее селективными являются сорбционные методы [10]. Технологически метод ПС схож с ДФП, однако вместо второго фильтра используются различные сорбенты, о которых будет рассказано ниже. Когда через сорбент пропускается цельная кровь, речь идет о методе ГС [4]. Благодаря высокой специфичности и таргетному действию, сорбционные технологии дают уникальную возможность для персонализированного подхода в лечении, минимизируя побочные эффекты и обеспечивая максимальную эффективность терапии.

СКВ

Иммунологические нарушения

СКВ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [11, 12]. Антинуклеарный фактор (АНФ) является основным иммунологическим маркером СКВ и представляет собой группу антител, включающую как аутоантитела к односпиральной ДНК, двуспиральной ДНК (анти-дсДНК) и гистоновым белкам, так и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам – Sm, SSA/Ro, SSB/La [13]. Анти-дсДНК – высокоспецифичны для СКВ, играют важную роль в патогенезе и являются одним из маркеров активности заболевания [14]. Антитела к SSA/Ro можно обнаружить у 50% пациентов с СКВ, тогда как антитела к SSB/La – у 20% [15]. Уровень антител к SSA/Ro коррелирует с концентрацией фактора некроза опухоли α , выраженностью светочувствительности, кожного васкулита, гематологических расстройств [15], повышение концентрации антител к SSA/Ro – с развитием подострой кожной красной волчанки [16].

Немаловажную роль в патогенезе СКВ играют NETs. Они являются источниками аутоантигенов, компоненты NETs способны активировать иммуновоспалительные клетки, систему комплемента, индуцировать синтез интерферона α , активировать систему свертывания крови, вызывать дисфункцию эндотелия и повреждение тканей [17].

Экстракорпоральные методы терапии

Методики терапевтического афереза при СКВ применяются в основном в критических, жизнеугрожающих ситуациях: при быстро прогрессирующем волчаночном нефрите (ВН), резистентном к стандартной терапии глюкокортикоидами (ГК) и цитостатиками, геморрагическом васкулите, тяжелых нейропсихических нарушениях, тромботической

микроангиопатии, катастрофическом антифосфолипидном синдроме (АФС), а также при выраженных иммунологических нарушениях (высоких титрах АНФ, уровне анти-дсДНК ≥ 200 ЕД/мл, наличии антител к SSA/Ro, криоглобулинемии, гипергаммаглобулинемии, при высоком уровне IgG, выраженной гипокомплементемии) [9, 18, 19].

Экстракорпоральные методы терапии противопоказаны при значительной гемодинамической нестабильности, наличии или высоком риске кровотечения, выраженной печеночной недостаточности, сенсибилизации к материалам или растворам, которые используются при проведении процедуры. Относительными противопоказаниями могут являться: прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента менее чем за 24 ч до процедуры, гипокальциемия (ограничивает использование цитрата в качестве антикоагулянта), гипоальбуминемия (при применении неселективных методов) [19].

Методы терапевтического афереза относительно безопасны и обычно хорошо переносятся пациентами. Однако осложнения (кровотечение, пневмоторакс) могут возникать на этапе осуществления сосудистого доступа, имеется также риск развития побочных явлений. Наиболее распространенные из них — гипотония, головная боль и симптомы токсичности цитрата (при его использовании в качестве антикоагулянта) [19].

Экстракорпоральная терапия при СКВ впервые применена в 1974 г. у пациентки с острым течением заболевания и неэффективностью стандартного лечения, после чего наблюдалось значительное клиническое улучшение [20]. В последующем десятилетии появилось большое количество публикаций о применении ПФ у больных СКВ с положительным эффектом [21, 22]. В 1984 и 1988 гг. были проведены рандомизированные исследования, показавшие, что длительный курс ПФ у пациентов с ВН III–IV класса и неэффективностью ГК и цитостатиков улучшал клинико-лабораторные показатели по сравнению с контролем [23, 24]. Однако из-за возникновения феномена «рикошета» — повторного повышения уровня аутоантител на фоне активации плазматических клеток — была разработана программная интенсивная терапия, состоявшая из 3–6 сеансов ПФ в течение месяца с синхронным введением высоких доз ГК и циклофосфамида и последующим закреплением достигнутого улучшения посредством проведения по 1 процедуре в месяц в течение 6–12 мес. Такой подход применялся в СССР в 80–90-е годы и показал хорошие результаты [25].

С 90-х годов на смену ПФ пришли сорбционные методы ввиду их большей селективности. Высокая селективность сорбционных методов обеспечивает минимизацию потерь нецелевых компонентов крови, что исключает необходимость применения замещающих средств в данных методиках. Наибольшее распространение получила технология ИС. В зависимости от характеристик используемых лигандов колонки с сорбентами можно разделить на низкоаффинные (работающие за счет физико-химических взаимодействий) и высокоаффинные (работающие за счет иммунологического взаимодействия). Высокоаффинные колонки показали большую эффективность в сравнительном исследовании [26]. Сорбентами в низкоаффинных колонках могут выступать декстран сульфат (Selesorb, Kaneka Corp., Япония), фенилаланин или триптофан (Immunosorb, Asahi Kasei Medical Co., Япония).

Одними из наиболее используемых сорбентов в высокоаффинных колонках, применяемых при СКВ, являются:

- поликлональные овечьи IgG, селективно связывающие к- и α -цепи человеческих иммуноглобулинов, а также тяжелые цепи IgG (Ig-Therasorb, Miltenyi Biotec, Германия);
- протеин А, являющийся белком клеточной стенки стафилококков, который связывает Fc γ -сайт IgG, а также альтернативные сайты IgM и IgA (Immunosorb, Fresenius Medical Care, Германия);
- синтетический пептид Gam 146, который имеет общие с протеином А сайты связывания (Globaffin, Fresenius Medical Care, Германия) [26, 27].

В исследовании 2005 г. у 16 пациентов с тяжелой формой СКВ и почечным поражением при неэффективности или противопоказаниях к циклофосфамиду проводился курс ИС в течение 3 мес: каждые 3 нед — по 2 процедуры с интервалом 24 ч с обработкой 2,5 объемов циркулирующей плазмы. У 14 пациентов наблюдалась терапевтический ответ в виде значительного снижения протеинурии ($p < 0,001$), активности заболевания по шкале SLEDAI (Systemic lupus erythematosus disease activity index; $p < 0,0001$) и двукратного снижения уровня анти-дсДНК [28]. У 9 из 11 пациентов при продолжении терапии в течение в среднем 6,4 года достигнут почечный ответ: у 7 (64%) — полный и у 2 (18%) — частичный. В остальных случаях также зафиксированы снижение активности заболевания и нормализация уровня анти-дсДНК [29].

Применение ИС в сравнении с ПФ оказалось более безопасным в отношении риска развития инфекционных осложнений, даже при условии сочетания с циклофосфамидом [30–33].

Имеются данные об использовании при СКВ цитафереза. В 2006 г. проведено неконтролируемое многоцентровое пилотное исследование, включавшее 18 больных СКВ без почечного поражения, у которых индекс SLEDAI составлял ≥ 8 . Применялась система Adacolumn (Japan Immunoresearch Laboratories Co. Ltd, Япония), заполненная обработанными гранулами ацетата целлюлозы. Данная система селективно адсорбирует гранулоциты, моноциты и В-лимфоциты из периферической крови. Пациенты проходили 5 сеансов цитафереза раз в неделю. К 11-й неделе SLEDAI снизился в среднем с 16 до 6 ($p < 0,001$), улучшилось состояние кожи, суставов и уменьшилась алопеция [34].

В 2015 г. было проведено исследование эффективности ДФП у 12 больных с ВН IV класса. В этой группе пациенты получали 3 процедуры ДФП с интервалом в сутки в комбинации с пероральным приемом метилпреднизолона, в контрольной группе — пульс-терапию метилпреднизолоном в течение 3 дней с переходом на пероральный прием метилпреднизолона и микофенолата мофетила. Полная ремиссия регистрировалась при снижении протеинурии $< 0,3$ г/сут, нормализации уровня альбумина крови и функции почек, а также отсутствия анти-дсДНК. Разница в достижении ремиссии между группами была несущественной, но в группе ДФП наблюдалась лучшая динамика протеинурии и уровня С3-компонента комплемента, а у нескольких пациентов при повторной нефробиопсии отмечено улучшение с переходом ВН в более легкий класс [35].

Разрабатываются новые экстракорпоральные методы для лечения СКВ. Недавно была создана плазмасорбционная колонка, сорбентом в которой выступает рекомбинантный гистон H1.3, селективно связывающий ДНК и

NETs. В 2024 г. Е.А. Асеева и соавт. [36] описали применение этой колонки у пациентки с активной СКВ, протекавшей с ВН, высокой позитивностью по АНФ и анти-дсДНК, лейкопенией и синдромом Шегрена. После 3 процедур индекс SLEDAI-2K снизился с 32 до 12, нормализовалось число лейкоцитов, уменьшилась протеинурия и снизился уровень аутоантител.

В заключение хотелось бы подчеркнуть патогенетическую обоснованность применения экстракорпоральных методов в лечении СКВ. Необходимо более широко внедрять новые технологии афереза в реальную клиническую практику ревматологов, отрабатывать схемы их использования и синхронизацию с терапией генно-инженерными биологическими препаратами.

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

- Насонов ЕЛ Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023;61(4):397-420.
- Nasonov EL Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(4):397-420. (In Russ.).
- Bambauer R, Latza R, Bambauer C, Burgard D, Schiel R. Therapeutic apheresis in autoimmune diseases. *Open Access Rheumatol*. 2013 Nov 13;5:93-103. doi: 10.2147/OARRR.S34616.
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ и др. Роль нетоза в патогенезе иммуноослапительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2023;61(5):513-530.
- Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, et al. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(5):513-530. (In Russ.).
- <https://pocard.ru/wp-content/uploads/2020/08/terminologiya-egk-2019.pdf>
- Юревич ВА, Розенберг НК. К вопросу о промывании крови вне организма и о жизненной стойкости красных кровяных шариков. *Русский врач*. 1914;13(18):637-639.
- Yurevitch VA, Rosenberg NK. To the question concerning washing of Blood outside the body and vitality of Red Blood Cells. *Russkii vrach*. 1914;13(18):637-639. (In Russ.).
- Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB. Plasma removal with return of corpuscles (plasma-phaeresis). *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics* Vol. V. No. 6, July, 1914. *Transfus Sci*. 1990;11(2):166-77.
- Rubinstein MA, Kagan BM, Macgillivray MH, et al. Unusual remission in a case of thrombotic thrombocytopenic purpura syndrome following fresh blood exchange transfusions. *Ann Intern Med*. 1959 Dec;51:1409-19. doi: 10.7326/0003-4819-51-6-1409.
- Bacal CJO, Maina JW, Nandurkar HH, et al. Blood apheresis technologies – a critical review on challenges towards efficient blood separation and treatment. *Mater Adv*. 2021;2:7210. doi:10.1039/D1MA00859E.
- Соловьев СК, Асеева ЕА. Место плазмафереза в лечении ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2007;45(4):47-54.
- Solov'ev SK, Aseeva EA. Place of plasma-phaeresis in the treatment of rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007;45(4):47-54. (In Russ.).
- Соколов АА, Тишко ВВ, Бельских АН, Есипов АВ. Современные экстракорпоральные технологии: перспективы использования. *Госпитальная медицина: наука и практика*. 2019;1(1):32-41.
- Sokolov AA, Tishko VV, Belskikh AN, Esipov AV. Modern extracorporeal technologies: prospects of use. *Gospital'naya meditsina: nauka i praktika*. 2019;1(1):32-41. (In Russ.).
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412.
- Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214819.
- Kumar Y, Bhatia A. Detection of antinuclear antibodies in SLE. *Methods Mol Biol*. 2014;1134:37-45. doi: 10.1007/978-1-4939-0326-9_3.
- Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Oct;16(10):565-579. doi: 10.1038/s41584-020-0480-7.
- Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, Ishigatsumo Y. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606195. doi: 10.1155/2012/606195.
- Lee LA, Roberts CM, Frank MB, et al. The autoantibody response to Ro/SSA in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 1994 Oct;130(10):1262-8.
- Решетняк ТМ, Нурбаева КС, Пташник ИВ и др. Нетоз при волчаночном нефрите. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):453-458.
- Reshetnyak TM, Nurbaeva KS, Ptashnik IV, et al. NETosis in lupus nephritis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(5):453-458. (In Russ.).
- Abe T, Matsuo H, Abe R, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial*. 2021 Dec;25(6):728-876. doi: 10.1111/1744-9987.13749.
- Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquilino NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023 Apr;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043.
- Jones JV. Plasmapheresis in SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982 Apr;8(1):243-60.
- Schena FP, Pastore A, Manno C, Varvara B. Effects of plasma-exchange on complement-mediated solubilization of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Artif Organs*. 1985 Jul;8 Suppl 2:3-6.
- Abdou NI, Lindsley HB, Pollock A, et al. Plasmapheresis in active systemic lupus erythematosus: effects on clinical, serum, and cellular abnormalities. Case report. *Clin Immunol Immunopathol*. 1981 Apr;19(1):44-54. doi: 10.1016/0090-1229(81)90046-5.
- Clarke WF, Balfe JW, Cattran DC, et al. Long-term plasma exchange in patients with systemic lupus erythematosus and diffuse proliferative glomerulonephritis. *Plasma Ther Transfus Technol*. 1984;5(3):353-60.
- Wallace DJ, Goldfinger D, Savage G, et al. Predictive value of clinical, laboratory, pathologic, and treatment variables in steroid/immunosuppressive resistant lupus nephritis. *J Clin Apher*. 1988;4(1):30-4. doi:10.1002/jca.2920040107.
- <https://www.lvrach.ru/2002/03/4529244>
- Gaubitz M, Seidel M, Kummer S, et al. Prospective randomized trial of two different immunoadsorbents in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 1998 Oct;11(5):495-501. doi: 10.1006/jaut.1998.0229.
- Biesenbach P, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Immunoadsorption in SLE: three different high affinity columns are adequately effective in removing autoantibodies and controlling disease activity. *Atheroscler Suppl*. 2009 Dec 29;10(5):114-21. doi: 10.1016/S1567-5688(09)71824-0.
- Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, et al. IgG immunoadsorption reduces systemic lupus erythematosus activity and proteinuria: a long term observational study. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jul;64(7):1015-21. doi: 10.1136/ard.2004.029660.
- Stummvoll GH, Schmaldienst S, Smolen JS, et al. Lupus nephritis: prolonged immunoadsorption (IAS) reduces proteinuria and stabilizes global disease activity. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Feb;27(2):618-26.

doi: 10.1093/ndt/gfr239.

30. Stummvoll GH, Aringer M, Jansen M, et al. Immunoabsorption (IAS) as a rescue therapy in SLE: considerations on safety and efficacy. *Wien Klin Wochenschr.* 2004 Nov 30; 116(21-22):716-24. doi: 10.1007/s00508-004-0232-8.

31. Dittrich E, Schmaldienst S, Langer M, et al. Immunoabsorption and plasma exchange in pregnancy. *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(4):232-9. doi: 10.1159/000066343.

32. Schmaldienst S, Jansen M, Hollenstein U, et al. Treatment of systemic lupus erythematosus by immunoabsorption in a patient suffering from tuberculosis. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;

39(2):415-8. doi: 10.1053/ajkd.2002.30564.

33. Hauser AC, Hauser L, Pabinger-Fasching I, et al. The course of anticardiolipin antibody levels under immunoabsorption therapy. *Am J Kidney Dis.* 2005 Sep;46(3):446-54. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.05.023.

34. Soerensen H, Schneidewind-Mueller JM, Lange D, et al. Pilot clinical study of Adacolumn cytapheeresis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2006 Mar; 26(5):409-15. doi: 10.1007/s00296-005-0031-1.

35. Li M, Wang Y, Qiu Q, et al. Therapeutic effect of double-filtration plasmapheresis combined with methylprednisolone to treat diffuse proliferative lupus nephritis. *J Clin Apher.* 2016

Aug;31(4):375-80. doi: 10.1002/jca.21408.

36. Асеева ЕА, Покровский НС, Соловьев СК и др. Первый клинический опыт применения селективной плазмосорбции ДНК с использованием сорбционной колонки «НуклеоКор®» при лечении системной красной волчанки. *Современная ревматология.* 2024;18(2):75-80.

Aseeva EA, Pokrovsky NS, Soloviev SK, et al. The first clinical experience with selective DNA plasmadsorption using the NucleoCapture Device in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):75-80. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2024-2-75-80.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

08.08.2025/17.11.2025/24.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания № РК 125020501434-1 «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях».

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

The article was prepared within the framework of the state assignment № RK 125020501434-1 “Study of immunopathology and approaches to therapy in systemic rheumatic diseases”.

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

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

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

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

Покровский Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-5105-0313>

Абдуллин Е.Т. <https://orcid.org/0009-0006-8106-8091>

Аверкиев В.Л. <https://orcid.org/0009-0002-9646-6763>

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

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

Поражение желудочно-кишечного тракта при системной склеродермии

Алекперов Р.Т.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Системная склеродермия (ССД) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое характеризуется генерализованной микроангиопатией, фиброзом кожи и внутренних органов. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является наиболее часто поражаемой системой органов при ССД, а признаки вовлечения ЖКТ нередко возникают на ранних стадиях заболевания. В настоящее время одобренные варианты лечения поражений ЖКТ при ССД ограничены, при этом подходы к лечению патологии разных отделов ЖКТ имеют принципиальные различия. Несмотря на высокую распространенность, гастроэнтерологические осложнения ССД недостаточно освещены в литературе. В обзоре проанализированы современные методы диагностики и лечения поражений ЖКТ при ССД.

Ключевые слова: системная склеродермия; эзофагит; гастропарез; псевдообструкция кишечника; синдром избыточного бактериального роста; недержание кала.

Контакты: Ризван Таир оглы Алекперов; ralekperov@list.ru

Для цитирования: Алекперов РТ. Поражение желудочно-кишечного тракта при системной склеродермии. Современная ревматология. 2026;20(2):72–77. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-72-77>

Gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis

Alekperov R. T.

*M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkina Street, Moscow 129110, Russia*

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease characterized by generalized microangiopathy and fibrosis of the skin and internal organs. The gastrointestinal (GI) tract is the most frequently affected organ system in SSc, and signs of GI involvement often occur at early stages of the disease. Currently, approved treatment options for GI involvement in SSc are limited, while approaches to treatment of different GI segments differ fundamentally. Despite its high prevalence, gastroenterological complications of SSc are insufficiently covered in the literature. This review analyzes current methods for the diagnosis and treatment of GI involvement in SSc.

Keywords: systemic sclerosis; esophagitis; gastroparesis; intestinal pseudo-obstruction; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; fecal incontinence.

Contact: Rizvan Tair ogly Alekperov; ralekperov@list.ru

For citation: Alekperov RT. Gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(2):72–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-2-72-77>

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется генерализованной микроангиопатией, фиброзом кожи и внутренних органов и иммунными нарушениями. Симптомы поражения ЖКТ – один из наиболее частых и наиболее ранних признаков ССД. Они отмечаются у 95% пациентов и в 10% случаев служат первым проявлением заболевания, а терминальная стадия этих поражений является причиной 6–12% летальных исходов [1, 2]. Желудочно-кишечные проявления ССД могут быть неоднородными по клинической картине и течению из-за вовлечения в процесс разных отделов ЖКТ, и нередко у пациентов наблюдается одновременное поражение разных областей. Так, в работе С. von Mühlbrock и соавт. [3] при комплексном обследовании ЖКТ у 80% больных ССД нарушения были выявлены при манометрии кишечника и у 76% – пищевода, у 30% – при электрогастрографии; в 23%

случаев отмечалось одновременное поражение пищевода, желудка и кишечника.

Возможности терапии поражений ЖКТ при ССД, несмотря на их высокую частоту, ограничены, а лечение направлено в основном на устранение симптомов. Отсутствие объективных критериев активности заболевания и конечных точек для оценки динамики желудочно-кишечных проявлений ССД в сочетании с их гетерогенным течением затрудняет изучение потенциальных методов лечения, модифицирующих поражение ЖКТ при ССД [4]. В статье представлен обзор современных методов диагностики и лечения поражений ЖКТ у больных ССД.

Патология ЖКТ при ССД

Патогенез ССД характеризуется взаимодействием комплекса эндогенных и экзогенных факторов, которое приводит к изменениям сосудов микроциркуляции, активации им-

мунной системы и миофибробластов с последующим фиброзом кожи и висцеральных органов [5]. Предполагается, что поражение ЖКТ при ССД обусловлено последовательным процессом, который включает дисфункцию вегетативной нервной системы, атрофию гладкой мускулатуры и фиброз [6]. Дисфункция ЖКТ при ССД вызвана повреждением нейронов, вероятно, вследствие ишемии, а накопление фиброзной ткани приводит к сдавлению нервов [7]. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что нейроны и гладкая мускулатура кишечника являются одними из мишеней аутоиммунного ответа при ССД, и аутоантитела к мускариновым рецепторам 3 (МЗР) играют важную роль в нарушении моторики у пациентов с прогрессирующим поражением нижних отделов ЖКТ [8]. Так, при обследовании 132 пациентов с ССД у 52 (39%) из них были выявлены антитела к МЗР, в том числе у 33 (25%) в высоком титре, что ассоциировалось с более тяжелым поражением ЖКТ [9]. Все больше данных свидетельствует о важной роли кишечной микробиоты (КМ) в здоровье человека. R. Vixio и соавт. [10] проанализировали публикации, посвященные изменениям КМ при ряде ревматических заболеваний, в том числе при ССД, и показали, что при ССД наблюдается кишечный дисбактериоз с увеличением числа провоспалительных и уменьшением числа противовоспалительных бактерий. Так как симптомы поражения ЖКТ при ССД связаны с дисфункцией разных отделов, топическая диагностика особенно важна, потому что лечение нацелено преимущественно на определенные отделы ЖКТ.

Пищевод

При ССД наиболее часто встречается патология пищевода (у 90% больных), которая сопровождается такими симптомами, как изжога, дисфагия и рефлюкс. Однако до 30% пациентов могут иметь бессимптомное поражение пищевода, особенно на ранних стадиях заболевания [11]. Выделяют несколько типов поражения пищевода, которые могут наблюдаться у пациентов с ССД (см. таблицу). Снижение перистальтики нижних отделов пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера (НПС) является классическим вариантом патологии при ССД. Нарушение моторики пищевода более выражено у пациентов с большей длительностью заболевания, может сопровождаться микроаспирацией, которая считается одним из факторов риска интерстициального заболевания легких [12]. Дисфагия считается признаком гипотонии пищевода, тогда как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может быть связана с нарушением как моторики пищевода или желудка, так и с дисфункцией НПС [13].

Первоначальными методами инструментальной диагностики поражения пищевода являются эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) и рентгеноскопия (см. таблицу). ЭГДС выявляет стриктуры пищевода, эзофагит, оппортунистические инфекции (кандидозный эзофагит), пищевод Барретта [14]. Рентгеноскопия с контрастированием барием позволяет определять нарушения перистальтики пищевода, а при подозрении на стриктуру – и степень ее тяжести [15]. У пациентов с дисфагией и/или стойкими симптомами ГЭРБ, несмотря на высокие дозы принимаемых антацидов, может быть проведена манометрия пищевода высокого разрешения (МПВР) с измерением рН и импеданса. МПВР расширила возможности детального изучения перистальтики за счет измерения давления на большем количестве уровней [16].

В проспективном исследовании пациентов с неэрозивной ГЭРБ или ССД и здоровых лиц исходные уровни импеданса у пациентов обеих групп были ниже, чем в контрольной группе [17]. Следовательно, определение уровня импеданса может быть объективным маркером поражения пищевода при ССД.

Изменение образа жизни является важным аспектом лечения ГЭРБ и включает поддержание нормального веса и отказ от употребления алкоголя и табачных изделий. Прием пищи более чем за 3 ч до сна и сон с поднятым изголовьем кровати также помогут уменьшить симптомы рефлюкса. Однако этих подходов, как правило, недостаточно для контроля симптомов. Ингибиторы протонной помпы (ИПП) являются стандартными препаратами для терапии ГЭРБ и включены в рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению ССД [18]. Помимо ИПП и блокаторов H₂-рецепторов гистамина, синтезирован новый антацидный препарат вонопрозан – конкурентный ингибитор H⁺/K⁺-АТФазы, действие которого связано с подавлением калиевого обмена в протонной помпе и не зависит от желудочной кислоты для активации. Вонопрозан (одобрен к применению в Японии) может облегчить лечение эрозивного эзофагита и улучшить симптомы рефлюкса у пациентов с рефрактерной ГЭРБ [19]. При гипотонии пищевода может быть рассмотрено применение прокинетики, а в случаях их непереносимости – альгиновой кислоты, которая образует суспензию, всплывающую над содержимым желудка, и служит механическим барьером для защиты от рефлюкса. В рандомизированном исследовании продемонстрировано, что и домперидон, и альгиновая кислота, препараты с разным механизмом действия, одинаково эффективны в качестве дополнительной терапии к омепразолу [20]. Показано, что буспирон, агонист серотониновых рецепторов подтипа 5-HT_{1A}, который первоначально был одобрен как анксиолитик, повышает тонус НПС [21]. Влияние буспирона на симптомы поражения пищевода у пациентов с ССД было оценено в ходе 4-недельного открытого исследования [22], в котором все пациенты получали ИПП до и во время наблюдения и буспирон в дозе 20 мг ежедневно в качестве дополнительного лечения. Через 4 нед значительно уменьшились изжога и срыгивание, которые оценивались по визуальной аналоговой шкале, значительно повысилось давление НПС, при этом пациенты с менее выраженной дилатацией пищевода лучше реагировали на буспирон.

Желудок

Поражение желудка при ССД отмечается у 30–50% пациентов и включает эктазию антральных сосудов и гастропарез (см. таблицу) [23, 24]. Эктазия антральных сосудов желудка наблюдается у 35% пациентов и может привести к рецидивирующему кровотечению из верхних отделов ЖКТ и железодефицитной анемии. Гастропарез возникает вследствие вегетативной дисфункции, которая вызывает нарушение эластичности и задержку опорожнения желудка, что проявляется рано наступающим чувством насыщения, метеоризмом, тошнотой и симптомами рефрактерной ГЭРБ [25].

Первоначальное лечение включает изменение образа жизни, например употребление меньшего количества пищи и отказ от продуктов, которые усугубляют симптомы. Некоторым пациентам для контроля симптомов могут потребо-

Диагностика и лечение поражений ЖКТ при ССД
 Diagnosis and treatment of GI involvement in SSc

Отдел ЖКТ	Патология	Диагностические исследования	Лечение
Пищевод	ГЭРБ, эзофагит, гипотония пищевода и НПС, стриктура пищевода, пищевод Барретта, кандидоз	ЭГДС, рН-метрия, рентгеноскопия с барием, импедансометрия, манометрия	ИПП, блокаторы H ₂ -рецепторов гистамина, домперидон, буспирион, альгиновая кислота, противогрибковые препараты
Желудок	Ангиоэктазия антрального отдела, нарушения моторики желудка	ЭГДС, сцинтиграфия	Метоклопрамид, пруклоприд, цизаприд
Тонкая кишка	СИБР, ангиоэктазии, синдром мальабсорбции, пневматоз, псевдообструкция	Водородный дыхательный тест, капсульная эндоскопия, рентгенография/КТ/МРТ брюшной полости	Рифаксимин, другие антибиотики, метронидазол, октреотид, пруклоприд, пиридостигмин, <i>S. boulardii</i>
Толстая кишка	Запор, псевдообструкция, дивертикулез, мегаколон, телеангиоэктазии, кровотечение	Колоноскопия, рентгенография или КТ брюшной полости	Пруклоприд, пиридостигмин, тегасерод, бисакодил
Аноректальный отдел	Недержание кала, выпадение прямой кишки	Манометрия	Физиотерапия, чрескожная стимуляция большеберцового или крестцового нерва

ваться прокинетики, такие как метоклопрамид, домперидон и эритромицин (см. таблицу) [26]. Однако применение метоклопрамида ограничено из-за риска развития экстрапиримидных симптомов, а домперидона и эритромицина — из-за сердечно-сосудистых рисков и тахифилаксии соответственно. Метоклопрамид — антагонист дофаминовых рецепторов (D₂), который также активирует рецепторы 5-гидрокситриптамина (5-HT₄) и в настоящее время является единственным препаратом, одобренным для лечения гастропареза, однако его длительное применение не рекомендуется [27]. Домперидон — еще один антагонист D₂ с лучшим профилем нежелательных явлений, что связано с его меньшим проникновением через гематоэнцефалический барьер. Недавние исследования показали, что пруклоприд, селективный агонист 5-HT₄-рецепторов, одобренный для лечения хронических идиопатических запоров, может быть полезным и при гастропарезе [26, 28]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучались влияние пруклоприда в дозе 2 мг/сут на скорость опорожнения желудка и симптомы у 34 пациентов с гастропарезом без ССД [28]. Больные, получавшие пруклоприд, отмечали значительное уменьшение симптомов. В другом открытом перекрестном исследовании выявлено улучшение признаков рефлюкса и метеоризма после лечения пруклопридом у небольшой группы пациентов с ССД [29].

Тонкая кишка

Тонкая кишка — второй наиболее часто поражаемый отдел ЖКТ при ССД, и ее изменения отмечаются у 23–88% больных [30]. Нарушение моторики является основным признаком поражения тонкой кишки и по данным манометрии встречается у 40–88% больных ССД [31]. Симптомы поражения включают распирание и метеоризм, нередко длительные эпизоды запора или диареи. Другие проявления, такие как пневматоз кишечной стенки и псевдообструкция, также связаны с нарушениями перистальтики из-за гипокинезии гладкой мускулатуры (см. таблицу) [32, 33]. В местах атрофии мышц могут возникать дивертикулы тощей кишки. В отличие от верхних отделов, поражение нижних отделов ЖКТ обычно

возникает у пациентов с длительным анамнезом и нехарактерно для ранней стадии ССД [34].

Для диагностики патологии нижних отделов ЖКТ проводят рентгенографию брюшной полости, манометрию тонкой кишки, сцинтиграфию и энтерографию с использованием компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии — МРТ (см. таблицу) [35]. Снижение кислотности в желудке и гипокинезия тонкой кишки способствуют развитию синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [36].

СИБР

Дисбаланс КМ и ее метаболитов рассматривается как потенциальный триггер развития или прогрессирования ССД и связанных с этим заболеванием органических повреждений [37]. Одной из форм нарушения КМ является СИБР, частота которого при ССД составляет 30–62% [36, 38]. В исследовании В. Polkowska-Pruszyńska и соавт. [39] СИБР диагностировался значимо чаще у больных ССД, чем у здоровых лиц (контрольная группа) — в 19 (47,5%) и 5 (12,8%) случаях соответственно. Снижение перистальтики, застой содержимого и частый прием ИПП повышают вероятность бактериальной колонизации и развития СИБР. У пациентов могут наблюдаться такие симптомы, как метеоризм, диарея или стеаторея, симптомы дефицита жирорастворимых витаминов, злокачественная анемия, гипопротейнемия и системные нарушения [40]. Проспективное исследование показало, что по данным дыхательного теста у значительной части пациентов с ССД имеется СИБР, даже при отсутствии симптомов поражения ЖКТ [36].

Диагностика СИБР включает посев дуоденального аспирата, взятого во время ЭГДС, и водородный дыхательный тест. По сравнению с посевом дуоденального аспирата дыхательные тесты обладают меньшей чувствительностью, но высокой специфичностью и должны использоваться в качестве диагностической процедуры первой линии [41].

В настоящее время не существует стандартизированного подхода к лечению СИБР при ССД, поэтому часто проводится эмпирическое лечение антибиотиками, которое вклю-

чает метронидазол, амоксициллин с клавулановой кислотой, ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, норфлоксацин, рифаксимин, октреотид [38]. Показано, что рифаксимин эффективен при лечении диареи, других абдоминальных симптомов, а также для нормализации дыхательных тестов у пациентов с СИБР [42]. При лечении СИБР одновременно важно устранить нарушение моторики тонкой и/или толстой кишок. С этой целью обычно применяют октреотид – синтетический аналог соматостатина. В некоторых сообщениях обосновывается назначение прукалоприда и пиридостигмина [43]. Учитывая роль дисбактериоза кишечника в вовлечении ЖКТ при ССД, Н. Fretheim и соавт. [44] оценили эффективность трансплантации фекальной микробиоты в двойном слепом плацебо-контролируемом 16-недельном исследовании. На фоне такого лечения отмечалось уменьшение диареи, вздутия живота и/или недержания кала у 4 из 5 пациентов с ССД по сравнению с 2 из 4 в группе плацебо. Однако первоначальные данные не были подтверждены результатами расширенного многоцентрового плацебо-контролируемого 20-недельного исследования ReSScue II. Изучается также возможность использования пробиотиков для лечения поражений ЖКТ, связанных с ССД. Было проведено открытое пилотное клиническое исследование с целью оценки эффективности *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) для лечения СИБР при ССД [45]. В этом исследовании 40 пациентов с ССД были рандомизированы для лечения только метронидазолом, только *S. boulardii* или комбинацией метронидазола и *S. boulardii*. После 2 мес лечения СИБР был устранен у 55% пациентов, получавших метронидазол и *S. boulardii*, по сравнению с 33% пациентов, использовавших только *S. boulardii*, и 25% пациентов, принимавших только метронидазол.

Толстая кишка

Поражение толстой кишки наблюдается у 20–50% пациентов с ССД и, как правило, связано со снижением перистальтики и замедлением транзита кишечного содержимого (см. таблицу) [25, 31, 46]. Запор – наиболее распространенный клинический признак поражения толстой кишки при ССД [34]. Другие осложнения поражения толстой кишки при ССД включают мегаколон, заворот поперечной ободочной и сигмовидной кишок, стенозы, а также дивертикулы и стеркоральные язвы [47]. Наиболее серьезным осложнением нарушения перистальтики толстой кишки является кишечная псевдообструкция, которая характеризуется симптомами кишечной непроходимости при отсутствии механического препятствия и встречается у 10% больных [48]. Это состояние часто рецидивирует

и может привести к летальному исходу [48, 49]. При подозрении на кишечную псевдообструкцию следует выполнить рентгенографию или КТ брюшной полости.

При гипокинезии толстой кишки применяют прокинетики с разным механизмом действия, такие как прукалоприд, пиридостигмин, тегасерод и бисакодил [34, 50]. Пациенты с меньшей атрофией гладких мышц лучше реагируют на терапию, поэтому своевременная диагностика важна для лечения гипокинезии толстой кишки [34].

Аноректальный отдел

Нарушение функции аноректальной области встречается у 50–70% пациентов с ССД [31]. Недержание кала является наиболее распространенным симптомом и отмечается у 20–40% пациентов [51]. Для исследования недержания кала может быть использована аноректальная манометрия, при этом манометрические изменения могут выявляться до появления клинических симптомов [46].

Терапия аноректальной дисфункции обычно включает физиотерапевтические методы. Для лечения недержания кала у больных, у которых неэффективна физиотерапия, рекомендуется стимуляция крестцового нерва. Однако ее результаты у пациентов с ССД противоречивы: некоторые исследования демонстрируют пользу, в то время как в других эффекта не отмечено [52, 53]. При сравнении чрескожной стимуляции большеберцового или крестцового нерва не обнаружено существенной разницы между этими методами, что указывает на их равноценную эффективность в воздействии на недержание кала и качество жизни [54].

Заключение

ЖКТ при ССД поражается значительно чаще и раньше других органов и систем и характеризуется наибольшим разнообразием клинических проявлений. Для диагностики поражений ЖКТ при ССД используется широкий набор инструментальных и лабораторных исследований, который зависит от уровня поражения. Наряду с этим доступные методы лечения патологии ЖКТ у больных ССД ограничены. В настоящее время лечение поражений ЖКТ при ССД является преимущественно симптоматическим. Начало медикаментозной терапии требует поэтапного подхода, включающего диагностическое тестирование, а также обучение пациентов и нутритивную коррекцию. Для более детального понимания механизмов патологии ЖКТ при ССД и ее лечения требуются длительные исследования с применением современных диагностических методов и идентификацией маркеров гастроэнтерологических осложнений.

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

- Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii36-9. doi: 10.1093/rheumatology/ken485.
- Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, et al. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatol Int*. 2018 Oct; 38(10):1847-1858. doi: 10.1007/s00296-017-3826-y.
- von Mühlbrock C, Madrid AM, Defilippi C, et al. Diffuse Gastrointestinal Motor Compromise in Patients with Scleroderma: Utility of Minimally Invasive Techniques. *Dig Dis Sci*. 2024 Jan;69(1):191-199. doi: 10.1007/s10620-023-08151-5.
- Volkman ER, McMahan Z. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: Pathogenesis, assessment, and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2022 Nov 1;34(6):328-336. doi: 10.1097/BOR.0000000000000899.
- Jimenez SA, Mendoza FA, Piera Velazquez S. A review of recent studies on the pathogenesis of Systemic Sclerosis: focus on fibrosis pathways. *Front Immunol*. 2025 Apr 16;16:1551911. doi: 10.3389/fimmu.2025.1551911.
- Kumar S, Singh J, Rattan S, et al. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(7):883-898. doi: 10.1111/apt.13963.
- Tian XP, Zhang X. Gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 7;19(41):7062-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i41.7062.
- Kumar S, Singh J, Kedika R, et al. Role of

- muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016 Jun 1;310(11):G1052-60. doi: 10.1152/ajpgi.00034.2016.
9. Ayla AY, Kalavar NR, Pimentel M, et al. Anti-muscarinic 3 antibodies associate with a severe clinical phenotype in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Oct 1;64(10):5230-5237. doi: 10.1093/rheumatology/keaf197.
10. Bixio R, Bertelle D, Bertoldo E, et al. The potential pathogenic role of gut microbiota in rheumatic diseases: a human-centred narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024 Jun; 19(4):891-900. doi: 10.1007/s11739-023-03496-1.
11. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):165-8. doi: 10.1007/s00296-010-1595-y.
12. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, et al. Relationship between interstitial lung disease and oesophageal dilatation on chest high-resolution computed tomography in patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Radiol Med*. 2018 Sep;123(9):655-663. doi: 10.1007/s11547-018-0894-3.
13. McFarlane IM, Bhamra MS, Kreps A, et al. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Rheumatology (Sunnyvale)*. 2018;8(1):235. doi: 10.4172/2161-1149.1000235.
14. Snyder DL, Crowell MD, Kahn A, et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in Female Patients With Scleroderma. *Am J Gastroenterol*. 2021 Mar 1;116(3):517-521. doi: 10.14309/ajg.0000000000001109.
15. Rutka K, Galkowski A, Karaszewska K, Lebkowska U. Imaging in Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2021 Jan 12; 10(2):248. doi: 10.3390/jcm10020248.
16. Khanna D, Nagaraja V, Gladue H, et al. Measuring response in the gastrointestinal tract in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Nov;25(6):700-6. doi: 10.1097/01.bor.0000434668.32150.e5.
17. Zentilin P, Savarino V, Marabotto E, et al. Esophageal baseline impedance levels allow the identification of esophageal involvement in patients with systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):569-574. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.004.
18. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430.
19. Shirai Y, Kawami N, Iwakiri K, Kuwana M. Use of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, for the treatment of proton pump inhibitor-refractory reflux esophagitis in patients with systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2022 Feb;7(1): 57-61. doi: 10.1177/23971983211021747.
20. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginate acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Feb;56(2):214-222. doi: 10.1093/rheumatology/kew216.
21. Scheerens C, Tack J, Rommel N. Buspirone, a new drug for the management of patients with ineffective esophageal motility. *United European Gastroenterol J*. 2015 Jun;3(3): 261-5. doi: 10.1177/2050640615585688.
22. Karamanolis GP, Panopoulos S, Denaxas K, et al. The 5-HT1A receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial. *Arthritis Res Ther*. 2016 Sep 1;18(1):195. doi: 10.1186/s13075-016-1094-y.
23. Weston S, Thumshirn M, Wiste J, Camilleri M. Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *Am J Gastroenterol*. 1998 Jul; 93(7):1085-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00334.x.
24. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, et al. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Aug 15;28(4):412-21. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03739.x.
25. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Mar 15;23(6):691-712. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.02804.x.
26. Grover M, Farrugia G, Stanghellini V. Gastroparesis: a turning point in understanding and treatment. *Gut*. 2019 Dec;68(12): 2238-2250. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318712.
27. Camilleri M. Functional Dyspepsia and Gastroparesis. *Dig Dis*. 2016;34(5):491-9. doi: 10.1159/000445226.
28. Carbone F, Van den Houte K, Clevers E, et al. Prucalopride in gastroparesis: a randomized placebo-controlled crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2019 Aug;114(8):1265-1274. doi: 10.14309/ajg.0000000000000304.
29. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jun 20;19(1): 145. doi: 10.1186/s13075-017-1340-y.
30. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Szczepanik-Kulak P, Krasowska D. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a review of the literature. *Arch Dermatol Res*. 2019 Jan;311(1):1-8. doi: 10.1007/s00403-018-1874-0.
31. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and anorectal manifestations of systemic sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jul 8;21(7):33. doi: 10.1007/s11894-019-0699-0.
32. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Outcome of small-bowel motor impairment in systemic sclerosis — a prospective manometric 5-yr follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jan;46(1):150-3. doi: 10.1093/rheumatology/ kel203.
33. Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, et al. Pneumatosis Cystoides Intestinalis in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Report and Review of 39 Japanese Cases. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:2474515. doi: 10.1155/2016/2474515.
34. Brandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, et al. Colonic manifestations and complications are relatively under-reported in systemic sclerosis: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019 Dec;114(12):1847-1856. doi: 10.14309/ajg.0000000000000397.
35. Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. Clinical Assessment of Gastrointestinal Involvement in Patients with Systemic Sclerosis. *Med Res Arch*. 2020 Oct;8(10):2252. doi: 10.18103/mra.v8i10.2252.
36. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct; 48(10):1314-9. doi: 10.1093/rheumatology/ kep226.
37. Tan TC, Chandrasekaran L, Leung YY, et al. Gut microbiome profiling in systemic sclerosis: a metagenomic approach. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Aug;41(8):1578-1588. doi: 10.55563/clinexprheumatol/jof7nx.
38. Pittman N, Rawn SM, Wang M, et al. Treatment of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Oct 1; 57(10):1802-1811. doi: 10.1093/rheumatology/ key175.
39. Polkowska-Pruszyńska B, Gerkowicz A, Rawicz-Pruszyński K, Krasowska D. Gut microbiome in systemic sclerosis: a potential therapeutic target. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022 Feb;39(1):101-109. doi: 10.5114/ada.2020.101468.
40. Quigley EMM. The spectrum of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *Curr Gastroenterol Rep*. 2019 Jan 15;21(1):3. doi: 10.1007/s11894-019-0671-z.
41. Erdogan A, Rao SS, Gulley D, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterol Motil*. 2015 Apr;27(4):481-9. doi: 10.1111/nmo.12516.
42. Ohkubo H, Kessoku T, Tanaka K, et al. Efficacy and safety of rifaximin in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II — a exploratory trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2024;43(2):135-144. doi: 10.12938/bmfh.2023-080.
43. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Aug;48(1):111-116. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.12.007.
44. Fretheim H, Chung BK, Didriksen H, et al. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: a double-blind, placebo-con-

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

- trolled randomized pilot trial. *PLoS One*. 2020 May 21;15(5):e0232739. doi: 10.1371/journal.pone.0232739.
45. Garcia-Collinot G, Madrigal-Santillan EO, Martinez-Bencomo MA, et al. Effectiveness of *saccharomyces boulardii* and metronidazole for small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2020 Apr; 65(4):1134-1143. doi: 10.1007/s10620-019-05830-0.
46. Fynne L, Worsoe J, Gregersen T, et al. Gastrointestinal transit in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Oct;46(10):1187-93. doi: 10.3109/00365521.2011.603158.
47. D'Angelo G, Stern HS, Myers E. Rectal prolapse in scleroderma: case report and review of the colonic complications of scleroderma. *Can J Surg*. 1985 Jan;28(1):62-3.
48. Dein E, Kuo PL, Hong YS, et al. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):405-410. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.05.005.
49. Valenzuela A, Li S, Becker L, et al. Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):654-8. doi: 10.1093/rheumatology/kev393.
50. Boeckxstaens GE, Bartelsman LL, Tytgat GN. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jan; 97(1):194-7. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05396.x.
51. Garros A, Marjoux S, Khouatra C, et al. Prevalence of fecal incontinence in a cohort of systemic sclerosis patients within a regional referral network. *United European Gastroenterol J*. 2017 Nov;5(7):1046-1050. doi: 10.1177/2050640616688129.
52. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, et al. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut*. 2002 Dec; 51(6):881-3. doi: 10.1136/gut.51.6.881.
53. Butt SK, Alam A, Cohen R, et al. Lack of effect of sacral nerve stimulation for incontinence in patients with systemic sclerosis. *Colorectal Dis*. 2015 Oct;17(10):903-7. doi: 10.1111/codi.12969.
54. Al Asari S, Meurette G, Mantoo S, et al. Percutaneous tibial nerve stimulation vs sacral nerve stimulation for faecal incontinence: a comparative case-matched study. *Colorectal Dis*. 2014 Nov;16(11):O393-9. doi: 10.1111/codi.12680.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.10.2025/10.02.2026/14.02.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Алекперов Р.Т. <https://orcid.org/0000-0002-9134-9624>

Артериит Такаясу и инсульт

Пизова Н.В.¹, Пизов А.В.²

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия; ²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет

им. К.Д. Ушинского», Ярославль

¹Россия, 150000, Ярославль, Революционная ул., 5; ²Россия, 150000, Ярославль, Республиканская ул., 108/1

Артериит Такаясу (АТ) — редкое воспалительное заболевание, которое поражает в первую очередь крупные и средние артерии. Клиническая картина характеризуется широким спектром проявлений, обычно на ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно, позднее может прогрессировать до ишемических осложнений. Ишемические симптомы могут варьироваться в зависимости от пораженного сосуда. Неврологические проявления АТ разнообразны. Самым опасным из них является инсульт, который нередко служит основной причиной инвалидности и летального исхода у этих пациентов. Механизмы инсульта при АТ включают стено-окклюзирующие поражения интракраниальных или экстракраниальных сосудов вследствие артериального тромбоза и васкулита, аневризму, диссекцию сонной или позвоночной артерии, эмболию и др. В редких случаях АТ может осложняться геморрагическим инсультом на фоне аневризматического расширения сосудов головного мозга и/или артериальной гипертензии. Раннее выявление АТ у молодых пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения имеет важное значение в клинической практике.

Ключевые слова: артериит Такаясу; ишемический инсульт; геморрагический инсульт.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Артериит Такаясу и инсульт. Современная ревматология. 2026;20(3):78–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-78-83>

Takayasu arteritis and stroke

Pizova N. V.¹, Pizov A. V.²

¹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russia, Yaroslavl;

²Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, Yaroslavl

¹5, Revolyutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ²108/1, Republikanskaya Street, Yaroslavl 150000, Russia

Takayasu arteritis (TA) is a rare inflammatory disease that primarily affects large and medium-sized arteries. The clinical picture is characterized by a wide spectrum of manifestations; in the early stages the disease is usually asymptomatic, and later it may progress to ischemic complications. Ischemic symptoms may vary depending on the affected vessel. Neurological manifestations of TA are diverse. The most dangerous of these is stroke, which often represents the main cause of disability and death in these patients. Mechanisms of stroke in TA include steno-occlusive lesions of intracranial or extracranial vessels due to arterial thrombosis and vasculitis, aneurysm, dissection of the carotid or vertebral artery, embolism, etc. In rare cases, TA may be complicated by hemorrhagic stroke due to aneurysmal dilatation of cerebral vessels and/or arterial hypertension. Early identification of TA in young patients with acute cerebrovascular events is important in clinical practice.

Keywords: Takayasu arteritis; ischemic stroke; hemorrhagic stroke.

Contact: Nataliya Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Takayasu arteritis and stroke. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):78–83 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-78-83>

Артериит Такаясу (АТ) — системный васкулит, характеризующийся прогрессирующим гранулематозным воспалением, при котором поражаются преимущественно крупные артерии. В результате иммунного воспаления происходит деструкция эластических и гладкомышечных волокон, развивается фиброз сосудов, что приводит к формированию стенозов, окклюзий или аневризм сосудов [1]. Стеноз и окклюзия больше распространены в Европе, США и Японии, аневризмы — в Индии, Таиланде, Мексике и Африке. Смерть может наступить из-за церебрального тромбоза и кровоизлияния, инфаркта миокарда, разрыва аневризмы, почечной или сердечной недостаточности [2]. Хотя АТ чаще всего диагностируется у молодых женщин азиатского происхо-

ждения, он встречается во всем мире с частотой от 0,3 до 40 на 1 млн [3–5].

В 1990 г. ACR (American College of Rheumatology) установила шесть критериев диагностики АТ: возраст начала заболевания до 40 лет; синдром перемежающейся хромоты (слабость и боль в мышцах конечностей при движении); ослабление пульса на одной или обеих плечевых артериях; разница систолического артериального давления между правой и левой рукой не менее 10 мм рт. ст. на плечевых артериях; шум на подключичных артериях или на брюшной аорте; изменения по данным ангиографии — сужение просвета или окклюзия аорты, ее крупных ветвей в проксимальных отделах верхних и нижних конечностей, не связанные с ате-

росклерозом, фибромускулярной дисплазией и другими явными причинами. Для установления диагноза необходимо выявить по крайней мере 3 из этих 6 критериев [6].

Характерным патологическим признаком АТ является наличие гранулематозного воспаления в пораженных сосудах [7]. Воспалительный процесс изначально приводит к утолщению стенки артерии, что может вызвать стеноз, окклюзию, дилатацию, образование аневризмы или разрыв пораженных артерий. Симптомы заболевания могут быть очень разнообразными в зависимости от локализации и степени поражения воспаленных сосудов. Клинические проявления включают в себя утомляемость, потерю веса, лихорадку, слабость, головную боль и разницу в артериальном давлении между верхними или нижними конечностями. К наиболее тяжелым симптомам относятся тромбоз легочной артерии, аортальная регургитация, застойная сердечная недостаточность, цереброваскулярные события, ухудшение зрения или слепота, а также проблемы со слухом [8].

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака

Молодые люди реже страдают от ишемического инсульта (ИИ), чем пожилые. Однако основные факторы риска и патогенез у них более разнообразны. Около 10–15% всех инсультов приходится на возраст 18–50 лет [9]. При обследовании пациентов с ИИ, особенно молодых, крайне важно учитывать АТ в качестве возможной причины. Пациенты с АТ подвержены высокому риску сосудистых осложнений, включая цереброваскулярные ишемические события [10].

За время болезни более чем у половины пациентов развиваются неврологические проявления, включая инсульт, который может привести к значительным неврологическим нарушениям [11, 12]. В исследовании, основанном на базе данных первичной медико-санитарной помощи из Великобритании, сравнивали 142 пациентов с АТ (13,4% с инсультом) и 1371 участника контрольной группы того же возраста и пола (4,9% с инсультом). Риск развития инсульта у пациентов с АТ был значимо выше, чем в контроле (отношение рисков, ОР 4,38; 95% доверительный интервал, ДИ 2,24–8,55) [13]. В исследовании общенациональной базы данных Южной Кореи стандартизированный коэффициент заболеваемости инсультом у пациентов с АТ также был выше, чем в популяции – 7,39 (95% ДИ 5,79–9,29), и не различался у мужчин и женщин [14].

По данным разных авторов, частота развития инсульта у пациентов с АТ варьируется. В метаанализе 21 исследования распространенность инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) у пациентов с АТ достигала 15,8% [15]. В систематическом обзоре частота инсульта или ТИА при АТ составила 11,7% (95% ДИ 9,2–14,1), только инсульта – 8,9% (95% ДИ 7,0–10,9) [16] (см. таблицу). В педиатрической практике отмечается особенно высокая частота таких изменений с развитием цереброваскулярных последствий у 42,9–71% пациентов [17].

D.P. Misra и соавт. [27] сравнили клиническую картину, ангиографические особенности, закономерности активности заболевания, медикаментоз-

ное лечение и выживаемость у 34 больных АТ с инсультом/ТИА и 157 без инсульта/ТИА из одноцентровой ретроспективной когорты. Больные АТ с инсультом/ТИА были старше ($p=0,044$), с большей долей мужчин ($p=0,022$), более частой потерей зрения (отношение шансов, ОШ для инсульта/ТИА по сравнению с ТИА без инсульта 5,21; 95% ДИ 1,42–19,14) и менее частой разницей пульса или артериального давления (ОШ 0,43; 95% ДИ 0,19–0,96), чем пациенты с АТ без инсульта/ТИА. Исследование, проведенное в Южной Корее, также показало, что при АТ инсульт чаще развивается у мужчин (90,9%), чем у женщин (62,9%). Более чем в половине случаев инсульт у мужчин возникает в течение 6 мес после установления диагноза, у женщин – в течение 3 лет [14]. Инсульт или ТИА в анамнезе до диагностики АТ (ОР 4,50; 95% ДИ 2,45–8,17; $p<0,0001$), курение (ОР 1,75; 95% ДИ 1,01–3,02; $p=0,05$), инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05–0,89; $p=0,039$), поражение грудной аорты (ОР 2,05; 95% ДИ 1,30–3,75; $p=0,023$) и время от появления первых симптомов до установления диагноза >1 года (ОР 2,22; 95% ДИ 1,30–3,80; $p=0,005$) ассоциировались с цереброваскулярным ишемическим событием [27]. Также отмечено, что больные АТ с инсультом или ТИА чаще страдали сахарным диабетом по сравнению с пациентами без инсульта [27]. Большинство авторов отметили, что больные АТ с инсультом/ТИА или без них не различались по традиционным факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний [12, 14, 25]. F. Kong и соавт. [26] сообщили о большей распространенности дислипидемии у больных АТ с ишемией головного мозга, чем у пациентов без нее.

Неоднозначные данные представлены о связи активности заболевания с развитием инсульта. Активность АТ (с использованием Indian Takayasu Clinical Activity Score, ITAS2010; Disease Extent Index Takayasu, DEI.TAK; или критерии, определенные Национальным институтом здравоохранения – National Institutes of Health, NIH), СРБ и соотношение нейтрофилов/лимфоцитов при поступлении были сходными у больных АТ с инсультом/ТИА и без таковых [27]. S.S. Ahn и соавт. [14] сообщили о более высоких (но статистически не различающихся) СОЭ и уровне СРБ у больных АТ с инсультом по сравнению с пациентами без него. F. Kong и соавт. [26] также представили данные о сходных значениях СОЭ и уровня СРБ у больных АТ с инфарктом головного мозга и без него. Тем

Частота развития инсульта / ТИА в разных странах, %
Incidence of stroke / TIA in different countries, %

Источник	Страна/регион	Частота развития инсульта/ТИА
M. Hoffmann и соавт., 2000 [18]	Южная Африка	20,4
A. Mirouse и соавт., 2022 [19]	Франция	19,7
L.E. de Paula и соавт., 2013 [20]	Бразилия	6,3
L. Arnaud и соавт., 2010 [21]	Франция	15,9
Z. Li-xin и соавт., 2011 [22]	Китай	22,2
M.E. Soto и соавт., 2008 [23]	Мексика	9
L. Yang и соавт., 2015 [24]	Китай	10,9
J. Hwang и соавт., 2012 [25]	Южная Корея	11
F. Kong и соавт., 2021 [26]	Китай	34,4

не менее они также обнаружили более высокие показатели ITAS2010 у больных АТ с ИИ. G. Zhang и соавт. [28] показали, что системные воспалительные проявления и маркеры воспаления реже встречались у больных АТ с инсультом, чем без инсульта (лихорадка, $p=0,007$; повышение СОЭ или уровня СРБ, $p<0,001$). Такие противоречивые результаты, вероятно, связаны с тем, что оценка активности заболевания у пациентов с АТ является сложной задачей. СОЭ и СРБ непоследовательно связаны с активностью основного процесса [27, 29].

Антифосфолипидные антитела (аФЛ) предрасполагают к тромботическим событиям, включая ИИ, особенно при воспалительных ревматических заболеваниях [30]. P. Couture и соавт. [12] и F. Kong и соавт. [26] сообщили о выявлении аФЛ у 18 и 10% больных АТ с инсультом соответственно. В противоположность этому аФЛ были зарегистрированы N.P. Jordan и соавт. [31] у 10 из 22 пациентов с АТ из когорты Великобритании. Более высокая распространенность аФЛ в этой когорте может быть связана с тем, что центр, в котором проводилось исследование, является специализированным.

По данным нейровизуализации головного мозга у больных АТ могут выявляться острые инфаркты (12,5%), хронические инфаркты (23,6%), микрокровоизлияния (6,2%), гиперинтенсивность белого вещества, соответствующая церебральной болезни мелких сосудов (34,7%) [32].

При АТ распространенность стеноза общей сонной артерии (ОСА) варьируется от 21 до 65%, внутренних сонных артерий (ВСА) — от 16 до 18% и позвоночных артерий (ПА) — от 12 до 33% [33–35]. В отличие от стенотического поражения, вызванного атеросклерозом, в этих исследованиях причиной стеноза было не эксцентрическое, а концентрическое утолщение стенки сосуда [33, 36, 37]. По данным A. Mirouse и соавт. [19], из 320 пациентов с ТА [медиана возраста на момент установления диагноза — 36 (25–47) лет; 261 (86%) женщина] у 63 (20%) отмечался ИИ ($n=41$, 65%) или ТИА ($n=22$, 35%). Ишемическое событие развилось в бассейне сонной артерии у 55 (87%) и в бассейне ПА — у 8 (13%) пациентов. Множественный стеноз наблюдался у 33 (52%) пациентов с медианой стеноза 2 (от 0 до 11). Степень стеноза составляла >50%, >70% или 100% у 49 (78%), 32 (51%) и 28 (44%) пациентов соответственно [19].

Согласно традиционной классификации выделяют I–V типы АТ, каждый из которых соответствует определенным областям артериального русла, как подробно описано в системе классификации [38]. Тип I — поражение ветви дуги аорты; тип IIa — вовлечение восходящей аорты, дуги аорты и ее ветвей; тип IIb — грудной нисходящей аорты; тип III — грудной нисходящей аорты, брюшной аорты и/или почечных артерий; тип IV — брюшной аорты и/или почечных артерий; тип V — сочетание черт типов IIb и IV, поражение восходящей аорты, дуги аорты, ее ветви, грудной нисходящей аорты, брюшной аорты и/или почечных артерий. Более поздняя система классификации включает также морфологические изменения стенки сосуда, видимые с помощью методов визуализации, которые учитывают паттерны стеноза, окклюзии, дилатации и образования аневризмы [39].

По данным метаанализа, из 3034 исследованных брахиоцефальных артерий патологические изменения в 32% случаев наблюдались в сонных, в 31% — в подключичных и в 4% — в ПА. Двусторонний стеноз брахиоцефальных артерий отмечен у 41% пациентов с АТ. Из 955 гистологически

проанализированных поражений 582 (61%) были активными, характеризующимися наличием периваскулярных инфильтратов мононуклеарных клеток в *vasa vasorum*. Наиболее распространенным типом АТ, по данным анализа 428 пациентов, был V ($n=172$, 40%), за ним следовали I ($n=134$, 31%), IV ($n=41$, 10%), IIa ($n=33$, 8%), IIb ($n=30$, 7%) и III ($n=18$, 4%) типы [39]. При ангиографии тип IIa чаще встречался у больных АТ с инсультом/ТИА (ОШ 11,00; 95% ДИ 2,60–46,58), а тип V — у пациентов без инсульта/ТИА (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,12–0,58) [27].

Диссекция ВСА является редким проявлением АТ. В литературе удалось найти описание нескольких больных АТ с диссекцией ВСА. V. Caso и соавт. [40] представили молодого пациента с диссекцией правой ВСА, который впоследствии соответствовал диагностическим критериям системной красной волчанки, АТ и антифосфолипидного синдрома. В другом наблюдении у 35-летней женщины с головной болью в левой височной области, дизартрией и правосторонним гемипарезом при магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлен ИИ. При УЗИ брахиоцефальных сосудов и цифровой субтракционной ангиографии обнаружена диссекция левой ВСА. В последующем у нее диагностированы концентрический, сегментарный стеноз правой ОСА и стойкая окклюзия левой ВСА. Был выявлен АТ и начато лечение глюкокортикоидами (ГК). Также было проведено протезирование правой ОСА [41]. У 38-летней пациентки из Шри-Ланки, которая обратилась с жалобами на внезапную сильную головную боль, фиксированный расширенный зрачок, птоз и офтальмоплегия справа, на снимках было обнаружено расслоение правой ВСА. У нее также наблюдались стеноз и аневризматическое расширение правой подключичной артерии. Впоследствии был диагностирован АТ и назначены аспирин и высокие дозы ГК [42].

Патофизиология диссекции остается малоизученной. В ряде исследований показано, что пациенты с диссекцией артерии могут иметь генетически обусловленную слабость стенки сосуда и что факторы окружающей среды, такие как острая инфекция или незначительная травма, могут служить триггерами [43]. Расслоение интимы ОСА может быть связано с хроническим воспалением стенки сосуда, нестабильной интимой и гипердинамическим кровотоком. Такой механизм хронического воспаления может приводить к смещению лоскута интимы в пораженной артерии, что является еще одной отличительной чертой повреждения интимы [43].

Частота развития повторных инсультов у пациентов с АТ различна. По данным D.P. Misra и соавт. [27] и L. Yang и соавт. [24], повторные инсульты наблюдались у 9,4–10% пациентов. Тем не менее в других сериях исследований развитие повторных инсультов у пациентов с АТ отмечалось чаще. F. Kong и соавт. [26] сообщили о повторных инсультах у 21,4%, а A. Mirouse и соавт. [19] — у 54,1% пациентов с АТ. Показано, что 2-, 5-, 10- и 15-летняя кумулятивная частота цереброваскулярных ишемических событий у больных АТ с инсультом/ТИА и без инсульта/ТИА в анамнезе составила 49 и 9%; 53 и 12%; 58 и 19%; 58 и 26,6% соответственно [19]. Инсульт у пациентов с АТ может привести к летальному исходу. Так, в исследовании из Южной Кореи 38 (12,8%) из 298 смертей, зарегистрированных у 2731 пациента с АТ, были вызваны инсультом [44].

Механизмы ИИ у пациентов с АТ: артерио-артериальная эмболия из дуги аорты и ее крупных ветвей, аневризма сонной

артерии, состояние гиперкоагуляции, эмболия вследствие аортальной регургитации и вторичная гипоперфузия [45].

Экстракраниальная аневризма сонной артерии встречается редко – менее 1% всех артериальных аневризм [46]. Наиболее распространенным местом локализации экстракраниальной аневризмы является ОСА [46]. К распространенным причинам экстракраниальной аневризмы ОСА относятся атеросклероз, травма, хирургическое вмешательство в анамнезе с последующей инфекцией, облучение шеи и фиброзно-мышечная дисплазия [47], менее частые причины – синдром Марфана, болезнь Бехчета и АТ [48]. Недавнее исследование показало, что тромбированная аневризма ОСА может вызвать ИИ при АТ [47].

Геморрагический инсульт

В клинической практике у пациентов с АТ частота кровоизлияний в мозг значительно ниже, чем частота ИИ. По данным ретроспективного исследования медицинских карт 411 стационарных больных АТ, было выявлено 22 пациента с ИИ и 4 с геморрагическим инсультом, в том числе 2 с внутримозговым кровоизлиянием и 2 с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) [28]. Это может быть связано с наличием коллатерального кровообращения [49]. Артериальная гипертензия отмечается в 75–80% случаев АТ [50, 51]. Неконтролируемая гипертензия может привести к геморрагическому инсульту [50, 51]. По данным аутопсийного исследования 10 пациентов из Индии, кровоизлияние в мозг чаще встречается у лиц с реноваскулярной гипертензией [52].

Спонтанное САК при отсутствии внутричерепной аневризмы – необычное проявление АТ. Описано только несколько случаев неаневризматического САК у пациентов с АТ [53, 54]. Патогенез может быть связан с васкулитом мелких сосудов и восприимчивостью коллатеральных сосудов к разрыву и кровоизлиянию, хотя для подтверждения необходимы дальнейшие исследования [53]. Также сообщалось об образовании при АТ в различных сосудах аневризм, разрыв которых может быть катастрофическим. Первый случай САК у пациента с АТ описан в 1972 г. Наиболее частой причиной САК является разрыв аневризмы сосудов головного мозга [55].

Механизм образования аневризмы неясен. Механические факторы, такие как артериальная гипертензия и турбулентность внутричерепных артерий, могут вызывать гемодинамическое напряжение, тем самым увеличивая склонность к образованию аневризмы. Иммунное разрушение стенки сосуда делает ее уязвимой для образования аневризмы. Механизмами, которые следует учитывать при неаневризматическом САК, являются хроническая гипоперфузия и гипоксия, приводящие к ангиогенезу с формированием аномальных коллатеральных сосудов, склонных к разрыву [53].

Ранняя диагностика АТ в клинической практике является сложной задачей, которая может быть решена только путем сопоставления клинических симптомов, результатов физического, лабораторно-инструментального обследования и биопсии сосуда [56].

Лечение ИИ у пациентов с АТ

Применяющиеся для лечения пациентов с АТ антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты способствуют

предотвращению дальнейшей окклюзии, контролируя активный тромбоз. Рекомендуется раннее назначение иммуносупрессивной схемы для препятствования дальнейшему развитию васкулопатии. Метотрексат и азатиоприн – два агента, которые, как считается, останавливают прогрессирование артериальных поражений [39].

Случаи применения иммуносупрессивной терапии у больных АТ с инсультом крайне редки. Поскольку АТ хорошо поддается лечению ГК, пациенты с этим заболеванием и инсультом при активной фазе болезни обычно получают ГК, а затем для поддержания иммуносупрессии – базисные противовоспалительные препараты (БПВП) [57–59]. Р.А. Ringleb и соавт. [33] и Р. Couture и соавт. [12] сообщили о лечении ГК всех своих больных АТ с инсультом. Р. Couture и соавт. [12] также представили данные об использовании пульс-терапии высокими дозами ГК внутривенно у 6 из 17, метотрексатом у 7 из 17 и тоцилизумабом у 2 из 17 больных АТ с инсультом [12]. В исследовании F. Kong и соавт. [26] ГК применялись у 86% пациентов с АТ, перенесших инсульт, а иммуносупрессивная терапия – у 81% (БПВП – у 5%). В других работах иммуносупрессивная терапия использовалась у меньшего числа пациентов. А. Migrouse и соавт. [19] отметили, что ГК получали 52% и иммуносупрессивную терапию – 41% (БПВП – у 6%) пациентов с АТ, перенесших инсульт. На сегодняшний день в клинических испытаниях не доказана эффективность ни одого из БПВП у пациентов с АТ. Выбор БПВП у больных АТ часто является эмпирическим и основывается на клиническом опыте [60].

По данным D.P. Misra и соавт. [60], среди пациентов с АТ, у которых был инсульт при обращении, 59% принимали аспирин, 28% – клопидогрел, а 45% – статины. Р.А. Ringleb и соавт. [33] сообщили об использовании аспирина у 60% больных АТ с инсультом. По данным Р. Couture и соавт. [12], антитромбоцитарные препараты применялись во всех случаях, статины – у 76%, антикоагулянты – у 18% больных АТ с инсультом. R. Goel и соавт. [13] показали, что среди 16 пациентов с АТ, перенесших инсульт на момент включения в исследование, 50% принимали антиагреганты, а 50% – статины. В работе А. Migrouse и соавт. [19] указано, что аспирин получали 40%, клопидогрел – 8%, антикоагулянты – 10%, а статины – 16% больных АТ с инсультом. Если инсульт у больных АТ развивается на фоне активного основного процесса, то не всем пациентам, перенесшим ИИ, могут назначаться антиагреганты или статины. Так, в исследовании F. Kong и соавт. [26] у 26% пациентов с АТ, которые принимали антиагреганты, развилась церебральная ишемия. Назначение антикоагулянтов больным АТ с инсультом показано, если имеются постоянно циркулирующие аФЛ или если инсульт возникает после хирургического вмешательства на сердечных клапанах.

Хирургические методы лечения включают в основном шунтирующие операции и эндоваскулярные вмешательства, в том числе ангиопластику, механическую тромбэкстракцию и стентирование [39, 61]. Хотя показанием для хирургического вмешательства обычно считается наличие стеноза $\geq 70\%$, потенциальные преимущества и недостатки должны быть тщательно изучены [62]. У асимптомных пациентов с АТ решение о хирургическом лечении часто принимается с учетом активности воспаления и гемодинамической значимости.

Заключение

Таким образом, инсульт при АТ встречается редко, но от нем следует помнить из-за серьезных последствий этого инвалидизирующего состояния. Инсульт обычно возникает у пациентов с обширным поражением артерий, особенно при наличии многоочагового тяжелого стеноза или окклюзии артерий. Геморрагический инсульт развивается

чаще на фоне разрыва аневризмы сосудов головного мозга и/или артериальной гипертензии. Агрессивное лечение АТ ГК и иммунодепрессантами в сочетании с противоинсультной терапией может улучшить прогноз инсульта у пациентов с АТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология: клинические рекомендации. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Nasonov EL, editor. Rheumatology: clinical recommendations. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020.
- Moisii P, Jari I, Naum AG, et al. Takayasu's Arteritis: A Special Case Report and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2024 Mar 9;60(3):456. doi: 10.3390/medicina60030456.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J, et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Aug;48(8):1008-11. doi: 10.1093/rheumatology/kep153.
- Toshihiko N. Current status of large and small vessel vasculitis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S91-8. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88777-8.
- Zaldivar Villon MLF, de la Rocha JAL, Espinoza LR. Takayasu arteritis: recent developments. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Jul 18; 21(9):45. doi: 10.1007/s11926-019-0848-3.
- Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The ACR 1990 criteria for the classification of Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug; 33(8):1129-34. doi: 10.1002/art.1780330811.
- Espinoza JL, Ai S, Matsumura I. New insights on the pathogenesis of Takayasu arteritis: revisiting the microbial theory. *Pathogens*. 2018 Sep 6;7(3):73. doi: 10.3390/pathogens7030073.
- Podgorska D, Podgorski R, Aebischer D, Dabrowski P. Takayasu arteritis – epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Appl Biomed*. 2019 Mar;17(1):20. doi: 10.32725/jab.2018.005.
- George MG. Risk factors for ischemic stroke in younger adults: a focused update. *Stroke*. 2020 Mar;51(3):729-735. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024156.
- Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Cheungpasitporn W, et al. Inpatient prevalence, burden and comorbidity of Takayasu's arteritis: Nationwide inpatient sample 2013-2014. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Aug;49(1):136-139. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.008.
- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med*. 1994 Jun 1;120(11):919-29. doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00004.
- Couture P, Chazal T, Rosso C, et al. Cerebrovascular events in Takayasu arteritis: a multicenter case-controlled study. *J Neurol*. 2018 Apr;265(4):757-763. doi: 10.1007/s00415-018-8744-8.
- Goel R, Chandan JS, Thayakaran R, et al. Cardiovascular and Renal Morbidity in Takayasu Arteritis: A Population-Based Retrospective Cohort Study From the United Kingdom. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):504-511. doi: 10.1002/art.41529. Epub 2021 Jan 22.
- Ahn SS, Han M, Park YB, et al. Incidence, prevalence and risk of stroke in patients with Takayasu arteritis: A nationwide population-based study in South Korea. *Stroke Vasc Neurol*. 2022 Apr;7(2):149-157. doi: 10.1136/svn-2020-000809.
- Duarte MM, Galdes R, Sousa R, et al. Stroke and transient ischemic attack in takayasu's arteritis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016 Apr;25(4):781-91. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.005.
- Kim H, Barra L. Ischemic complications in Takayasu's arteritis: A meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Jun;47(6):900-906. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.11.001.
- Held M, Sestan M, Kifer N, et al. Cerebrovascular involvement in systemic childhood vasculitides. *Clin Rheumatol*. 2023 Oct; 42(10):2733-2746. doi: 10.1007/s10067-023-06552-5.
- Hoffmann M, Corr P, Robbs J. Cerebrovascular findings in Takayasu disease. *J Neuroimaging*. 2000 Apr;10(2):84-90. doi: 10.1111/jon200010284.
- Mirouse A, Deltour S, Leclercq D, et al. Cerebrovascular Ischemic Events in Patients With Takayasu Arteritis. *Stroke*. 2022 May; 53(5):1550-1557. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.034445.
- de Paula LE, Alverne AR, Shinjo SK. Clinical and vascular features of Takayasu arteritis at the time of ischemic stroke. *Acta Reumatol Port*. 2013 Oct-Dec;38(4):248-51.
- Arnaud L, Haroche J, Limal N, et al. Takayasu arteritis in France: A single-center retrospective study of 82 cases comparing white, North African, and black patients. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Jan;89(1):1-17. doi: 10.1097/MD.0b013e3181c8a0a3.
- Li-xin Z, Jun N, Shan G, et al. Neurological manifestations of Takayasu arteritis. *Chin Med Sci J*. 2011 Dec;26(4):227-30. doi: 10.1016/s1001-9294(12)60005-4.
- Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, Reyes PA. Takayasu arteritis: Clinical features in 110 Mexican Mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun;26(3 Suppl 49):S9-15.
- Yang L, Zhang H, Jiang X, et al. Clinical Features and Outcomes of Takayasu Arteritis with Neurological Symptoms in China: A Retrospective Study. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1846-52. doi: 10.3899/jrheum.150097.
- Hwang J, Kim SJ, Bang OY, et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: Lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol*. 2012 Jun;8(2):109-15. doi: 10.3988/jcn.2012.8.2.109.
- Kong F, Huang X, Su L, et al. Risk factors for cerebral infarction in Takayasu arteritis: A single-centre case-control study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Dec 24;61(1):281-290. doi: 10.1093/rheumatology/keab308.
- Misra DP, Rathore U, Mishra P, et al. Comparison of Presentation and Prognosis of Takayasu Arteritis with or without Stroke or Transient Ischemic Attack-A Retrospective Cohort Study. *Life (Basel)*. 2022 Nov 16; 12(11):1904. doi: 10.3390/life12111904.
- Zhang G, Ni J, Yang Y, et al. Clinical and vascular features of stroke in Takayasu's arteritis: A 24-year retrospective study. *Rheumatol Immunol Res*. 2023 Apr 18;4(1):22-29. doi: 10.2478/rir-2023-0004.
- Hoffman GS. Takayasu arteritis: Lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol*. 1996 Aug;54 Suppl:S99-102. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88778-x.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 11;4:17103. doi: 10.1038/nrdp.2017.103.
- Jordan NP, Bezanahary H, D'Cruz DP. Increased risk of vascular complications in Takayasu's arteritis patients with positive lupus anticoagulant. *Scand J Rheumatol*. 2015 May; 44(3):211-4. doi: 10.3109/03009742.2014.964305.
- Bond KM, Nasr D, Lehman V, et al. Intracranial and Extracranial Neurovascular Manifestations of Takayasu Arteritis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Apr;38(4):766-772. doi: 10.3174/ajnr.A5095.
- Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Aug;44(8):1012-5. doi: 10.1093/rheumatology/keh664.
- Cantu C, Pineda C, Barinagarrementeria F, et al. Noninvasive cerebrovascular assessment of Takayasu arteritis. *Stroke*. 2000 Sep;31(9):2197-202. doi: 10.1161/01.str.31.9.2197.
- Park BW, Park SJ, Park H, et al. Stenosis or occlusion of the right subclavian and common carotid arteries is more common than that of the innominate artery in Takayasu arteritis. *Vasc Specialist Int*. 2015 Dec;31(4):120-4. doi: 10.5758/vsi.2015.31.4.120.
- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004 Jan;16(1):31-7. doi: 10.1097/00002281-

- 200401000-00007.
37. Schmidt WA, Nerenheim A, Seipelt E, et al. Diagnosis of early Takayasu arteritis with sonography. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 May; 41(5):496-502. doi: 10.1093/rheumatology/41.5.496.
38. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
39. Samaan M, Abramyan A, Sundararajan S, et al. Cerebrovascular implications of takayasu arteritis: a review. *Neuroradiology*. 2025 Jan; 67(1):125-136. doi: 10.1007/s00234-024-03472-2.
40. Caso V, Paciaroni M, Parnetti L, et al. Stroke related to carotid artery dissection in a young patient with Takayasu arteritis, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Cerebrovasc Dis*. 2002; 13(1):67-9. doi: 10.1159/000047749.
41. Gerales R, Batista P, Pedro LM, et al. Takayasu arteritis presenting with internal carotid artery dissection. *Cerebrovasc Dis*. 2012;33(4):408-9. doi: 10.1159/000336243.
42. Herath HMMTB, Pahalagamage SP, Withana D, Senanayake S. Complete ophthalmoplegia, complete ptosis and dilated pupil due to internal carotid artery dissection: as the first manifestation of Takayasu arteritis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jul 25;17(1):201. doi: 10.1186/s12872-017-0638-7.
43. Hao R, Zhang J, Ma Z, et al. Takayasu's arteritis presenting with common carotid artery dissection: A rare case report. *Exp Ther Med*. 2016 Dec;12(6):4061-4063. doi: 10.3892/etm.2016.3861.
44. Jang SY, Park TK, Kim DK. Survival and causes of death for Takayasu's arteritis in Korea: A retrospective population-based study. *Int J Rheum Dis*. 2021 Jan;24(1):69-73. doi: 10.1111/1756-185X.14005.
45. Dai Y, Zhong Y, Jian B, et al. Bridging Therapy for Acute Stroke as the Initial Manifestation of Takayasu Arteritis: A Case Report and Review of Literature. *Front Immunol*. 2021 Apr 30;12:630619. doi: 10.3389/fimmu.2021.630619.
46. Fankhauser GT, Stone WM, Fowl RJ, et al. Surgical and medical management of extracranial carotid artery aneurysms. *J Vasc Surg*. 2015 Feb;61(2):389-93. doi: 10.1016/j.jvs.2014.07.092.
47. Oura K, Taguchi K, Yamaguchi Oura M, et al. Takayasu's Arteritis with a Thrombosed Aneurysm on the Common Carotid Artery Causing Ischemic Stroke. *Intern Med*. 2022 Feb 1;61(3):425-428. doi: 10.2169/internal-medicine.7735-21.
48. Tabata M, Kitagawa T, Saito T, et al. Extracranial carotid aneurysm in Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2001 Oct;34(4):739-42. doi: 10.1067/mva.2001.116808.
49. Kim DS, Kim JK, Yoo DS, et al. Takayasu's arteritis presented with subarachnoid hemorrhage: report of two cases. *J Korean Med Sci*. 2002 Oct;17(5):695-8. doi: 10.3346/jkms.2002.17.5.695.
50. Qi Y, Yang L, Zhang H, et al. The presentation and management of hypertension in a large cohort of Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol*. 2018 Oct;37(10):2781-2788. doi: 10.1007/s10067-017-3947-4.
51. Wong SPY, Mok CC, Lau CS, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of Takayasu's arteritis in southern Chinese: A multicenter retrospective study. *Rheumatol Int*. 2018 Dec;38(12):2263-2270. doi: 10.1007/s00296-018-4150-x.
52. Sharma BK, Jain S, Radotra BD. An autopsy study of Takayasu arteritis in India. *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S85-90; discussion S91. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00155-7.
53. Shuaib UA, Kate M, Homik J, Jerrakathil T. Recurrent non-aneurysmal subarachnoid haemorrhage in Takayasu arteritis: is the cause immunological or mechanical? *BMJ Case Rep*. 2013 Jun 13;2013:bcr2013008825. doi: 10.1136/bcr-2013-008825.
54. Joshi H, Allen J, Qiu D, et al. Spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Takayasu arteritis: a case implicating hyperperfusion and cerebral dysautoregulation. *BJR Case Rep*. 2019 Feb 1;5(2):20180113. doi: 10.1259/bjrcr.20180113.
55. Takayama K, Nakagawa H, Iwasaki S, et al. Multiple cerebral aneurysms associated with Takayasu arteritis successfully treated with coil embolization. *Radiat Med*. 2008 Jan; 26(1):33-8. doi: 10.1007/s11604-007-0184-9.
56. Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ и др. Новая стратегия визуализации васкулитов крупных сосудов (по рекомендациям EULAR 2023 г.). Современная ревматология. 2023;17(6):122-127.
- Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, et al. New imaging strategy for large vessel vasculitis (based on the EULAR-2023 recommendations). *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):122-127. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-122-127.
57. Rathore U, Thakare DR, Patro P, et al. A systematic review of clinical and preclinical evidences for Janus kinase inhibitors in large vessel vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan; 41(1):33-44. doi: 10.1007/s10067-021-05973-4.
58. Misra DP, Rathore U, Patro P, et al. Corticosteroid monotherapy for the management of Takayasu arteritis—a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2021 Oct;41(10):1729-1742. doi: 10.1007/s00296-021-04958-5.
59. Misra DP, Rathore U, Patro P, et al. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis – A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4391-4416. doi: 10.1007/s10067-021-05743-2.
60. Misra DP, Wakhlu A, Agarwal V, Danda D. Recent advances in the management of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jan;22 Suppl 1:60-68. doi: 10.1111/1756-185X.13285.
61. Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ и др. Современные подходы к терапии артериита Такаюсу. Современная ревматология. 2024;18(1):101-108.
- Егорова ОН, Тарасова ГМ, Койлубаева ГМ, et al. Modern approaches to the treatment of Takayasu arteritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(1):101-108. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-1-101-108.
62. Hunjul GNE, Cazzaniga J, Gonzalez JN, et al. A case of Takayasu's arteritis presenting with acute middle cerebral artery stroke managed with aortic-common carotid artery (CCA) bypass surgery. *Cureus*. 2023 Nov 2;15(11):e48166. doi: 10.7759/cureus.48166.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

19.03.2026/18.05.2026/23.05.2026

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.

Пицова Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Пицов А.В. <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как потенциальный путь преодоления резистентности к терапии при псориазе и псориатическом артрите

Лила А.М.^{1,2}, Коротаева Т.В.¹, Паневин Т.С.^{1,3}, Зоткин Е.Г.¹

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск

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

³Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

Пациенты с псориазом (ПСО) и псориатическим артритом (ПСА) характеризуются высокой частотой сопутствующего ожирения и метаболических нарушений, а увеличение индекса массы тела (ИМТ) повышает вероятность развития ПСА у пациентов с ПСО. Наличие ожирения, как и наличие ПСО/ПСА, ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска и ухудшением качества жизни. Достижение минимальной активности ПСО/ПСА у пациентов с ожирением может быть затруднено. Эффективное и стойкое снижение ИМТ (независимо от способа) ведет к увеличению вероятности наступления ремиссии и повышает эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α).

В настоящем обзоре представлены результаты исследований влияния наиболее часто используемой группы препаратов для лечения ожирения — агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 на активность ПСО/ПСА, а также их комбинированного применения с генно-инженерными биологическими препаратами.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; ожирение; метаболический синдром; тирзепатид; семаглутид; лираглутид; иксекизумаб.

Контакты: Тарас Сергеевич Паневин; tarasel@list.ru

Для цитирования: Лила АМ, Коротаева ТВ, Паневин ТС, Зоткин ЕГ. Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 как потенциальный путь преодоления резистентности к терапии при псориазе и псориатическом артрите. Современная ревматология. 2026;20(3):84–90. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-84-90>

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists as a potential way to overcome treatment resistance in psoriasis and psoriatic arthritis

Lila A.M.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹, Panevin T.S.^{1,3}, Zotkin E.G.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³35, Muravyeva-Amurskogo Street, Khabarovsk 680000, Russia

Patients with psoriasis (PsO) and psoriatic arthritis (PsA) are characterized by a high prevalence of concomitant obesity and metabolic disorders, and an increased body mass index (BMI) increases the likelihood of PsA development in patients with PsO. Obesity, as well as PsO/PsA, is associated with increased cardiovascular risk and reduced quality of life. Achieving minimal disease activity in PsO/PsA in obese patients may be challenging. Effective and sustained BMI reduction (regardless of the method) increases the likelihood of achieving remission and enhances the efficacy of tumor necrosis factor α (TNF α) inhibitors.

This review presents the results of studies on the effects of the most commonly used drug class for obesity treatment — glucagon-like peptide 1 receptor agonists — on PsO/PsA activity, as well as their combined use with biologic agents.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; obesity; metabolic syndrome; tirzepatide; semaglutide; liraglutide; ixekizumab.

Contact: Taras Sergeevich Panevin; tarasel@list.ru

For citation: Lila AM, Korotaeva TV, Panevin TS, Zotkin EG. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists as a potential way to overcome treatment resistance in psoriasis and psoriatic arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):84–90 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-84-90>

Псориаз (ПсО) – хроническое иммуноассоциированное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов. ПсО относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи и поражает около 125 млн человек во всем мире, или 1–2% населения планеты [1]. Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов с преимущественным поражением суставов, позвоночника и энтезисов, которое развивается у трети больных ПсО [2]. ПсО и ПсА нередко объединяют общим термином «псориатическая болезнь», что отражает сходные иммунопатогенетические механизмы этих заболеваний, при которых ключевая роль в развитии воспалительных изменений в структурах костно-суставного аппарата и в коже принадлежит таким цитокинам, как интерлейкин (ИЛ) 23, ИЛ17 и фактор некроза опухоли α (ФНО α). Однако триггеры иммунной дисфункции остаются сложными и многофакторными и включают метаболические, генетические, механические и микробные компоненты [3].

Одна из актуальных проблем для пациентов с ПсО и ПсА – высокая частота метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной повышенного риска смерти таких больных в сравнении с общей популяцией. Это находит отражение в разработке локальных рекомендаций по оценке сердечно-сосудистого риска у этой группы пациентов [4]. Центральным компонентом МС – абдоминальное ожирение, определяемое с помощью расчета индекса массы тела – ИМТ (≥ 30 кг/м² для европейской популяции) и/или измерения окружности талии – ОТ (≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин для европейской популяции). Дополнительными критериями являются наличие нарушений углеводного и липидного обмена, а также повышение артериального давления [5, 6].

Ожирение – наиболее частое сопутствующее состояние при ПсО/ПсА, которое выявляют у 20–70% пациентов. При тяжелом ПсО вероятность ожирения значительно увеличивается (отношение шансов 1,79; 95% доверительный интервал, ДИ 1,55–2,05) [7]. Отмечено, что у пациентов, страдающих ПсО, риск развития ожирения более чем на 50% выше, чем у лиц без ПсО [8]. В то же время при наличии ожирения риск возникновения ПсО в здоровой популяции возрастает в 1,87 раза. Увеличение ИМТ более чем на 10 кг повышает риск развития ПсО в 1,72 раза по сравнению с таковым у лиц со стабильной массой тела [9]. В крупном российском наблюдательном исследовании у 956 пациентов с ПсА частота ожирения составила 21,2% у мужчин и 37,6% у женщин [10]. Анализ 614 пациентов с ПсА показал, что при наличии ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²) сахарный диабет (СД) 2-го типа наблюдался в 14% случаев [11]. Выявлено, что при ПсА ожирение встречается чаще, чем при ревматоидном артрите и анкилозирующем спондилите [12].

Сочетание ожирения и ПсО/ПсА может быть обусловлено общими генетическими, эпигенетическими и иммунологическими факторами [13]. В связи с этим неудивительно, что ожирение относят к факторам риска развития ПсА у пациентов с ПсО. Это связывают как с активацией макрофагов в результате биомеханического стресса в синовиоэнтезиальных комплексах, так и с дисфункцией адипоцитов, а также с ремоделированием и морфологическими изменениями в белой жировой ткани.

Избыток жировой ткани, в первую очередь висцерального жира, способствует активизации хронического воспаления, которое может усиливать общие воспалительные реакции при ПсО/ПсА [14]. Провоспалительный статус при ожирении обусловлен в том числе активацией Th1- и Th17-опосредованного иммунного ответа [15], а также повышенной экспрессией ИЛ17, ИЛ22 и интерферона γ , играющих важную роль в патогенезе ПсО/ПсА. Другим важным патогенетическим фактором может быть изменение уровня адипокинов, участвующих в регуляции синтеза цитокинов и хемокинов, таких как ИЛ6, CXCL8 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 8) и ФНО α , регулирующих Т-клеточный иммунитет и дифференцировку макрофагов [16–19].

Большинство используемых для лечения ПсО/ПсА базисных противовоспалительных препаратов не оказывают влияния на ИМТ, однако применение метотрексата при ожирении и сопутствующей метаболически ассоциированной жировой болезни печени может характеризоваться более высоким риском развития гепатотоксичности [20]. Показано, что наличие ожирения снижает вероятность достижения ремиссии ПсО и ПсА, прежде всего на фоне терапии ингибиторами ФНО α (иФНО α) [21]. При применении иФНО α масса тела может увеличиваться на 4–10 кг [22], что, вероятно, связано с влиянием ФНО α на жировую ткань (за счет индукции липолиза и ингибирования липогенеза, а также торможения выработки инсулиноподобного фактора роста 1) [23]. Предполагается, что повышенный уровень ФНО α у лиц с ожирением играет роль механизма отрицательной обратной связи, ингибируя рост жировой ткани, хотя терапия иФНО α у пациентов с ПсО существенно не влияет на концентрацию в сыворотке крови уровня лептина или резистина [24].

Эффективное снижение ИМТ ассоциировано с улучшением течения ПсО и ПсА, причем данный эффект не зависит от способа снижения ИМТ – модификация образа жизни и диета, медикаментозное лечение или бариатрическое вмешательство. Показано, что снижение ИМТ на $\geq 5\%$ сопровождается уменьшением некоторых показателей активности ПсА и является независимым предиктором ответа на терапию иФНО α [25]. Продемонстрировано, что низкокалорийная диета (употребление 680 ккал в сутки течение 6 мес) способствовала достижению более выраженного ответа на терапию ПсА по критериям American College of Rheumatology – ACR 20/50/70 [26]. В скандинавских крупных ретроспективных исследованиях показано положительное влияние бариатрических операций на снижение риска развития ПсО и ПсА у пациентов с выраженным ожирением [27, 28]. Хотя ожирение и метаболические нарушения являются важной проблемой у пациентов с ПсО и ПсА, вряд ли стоит ожидать постоянного использования ими низкокалорийной диеты. В связи с этим перспективными представляются разработка и применение фармакологических методов лечения ожирения.

Таким образом, целью настоящего обзора являлась актуализация данных о комплексном применении медикаментозной терапии ожирения и ее положительном влиянии при ПсО и ПсА.

Медикаментозная терапия ожирения при ПсО/ПсА

За последние несколько лет значительно увеличилось количество пациентов, получающих медикаментозную те-

рапию ожирения, что связано с появлением новых эффективных препаратов для снижения ИМТ. На сегодня в Российской Федерации зарегистрировано пять препаратов для лечения ожирения: орлистат, сибутрамин, лираглутид, семаглутид, а также тирзепатид (ТЗП). Оценка влияния орлистата и сибутрамина на ИМТ, тяжесть ПсО или активность ПсА не проводилась. Наиболее изучены лираглутид, семаглутид и ТЗП — агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП1) и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП). Исходно эти лекарственные средства (ЛС) были зарегистрированы для лечения СД 2-го типа, однако было выявлено их влияние на снижение ИМТ, что позволило рекомендовать данный класс ЛС для лечения ожирения у пациентов и без сопутствующего СД 2-го типа. Другие ЛС этой группы (эксенатид и дулаглутид) применяются только для лечения СД 2-го типа.

ГПП1 и ГИП — два основных инкретиновых гормона, которые вырабатываются в кишечнике в ответ на прием пищи, связываются с соответствующими рецепторами и активируют нисходящие сигнальные пути в различных тканях и органах. Как ГПП1, так и ГИП участвуют в регуляции потребления пищи, стимулируя нейроны в центре насыщения головного мозга. Они также повышают секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, но их влияние на выработку глюкагона в α -клетках поджелудочной железы различается: ГИП оказывает глюкагонотропный эффект при гипогликемии, а ГПП1 — глюкагоностатический эффект при гипергликемии. Кроме того, ГИП напрямую стимулирует липогенез, в то время как ГПП1 косвенно способствует липолизу, в совокупности поддерживая «здоровье» адипоцитов, уменьшая эктопическое распределение жира и увеличивая выработку и секрецию адипонектина адипоцитами. ГПП1 и ГИП, действуя синергично, обеспечивают метаболический гомеостаз, предотвращая как гипергликемию, так и гипогликемию, смягчая дислипидемию и снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД 2-го типа и ожирением [29]. Большинство препаратов данной группы — агонисты рецептора (Ар) ГПП1, а ТЗП является двойным агонистом, активируя рецепторы к ГПП1, и к ГИП.

Известно, что АрГПП1 оказывают системное противовоспалительное действие за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов и инфильтрации иммунными клетками. В доклинических исследованиях отмечено, что в дополнение к сахароснижающему эффекту и снижению ИМТ использование АрГПП1 ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов ФНО α и ИЛ1 β [30, 31]. Кроме улучшения метаболического профиля, АрГПП1 обладают и экстрапанкреатическими (плейотропными) эффектами, которые реализуются далеко за пределами поджелудочной железы. Это нашло отражение в использовании данного класса ЛС в комплексном лечении метаболически ассоциированной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний, диабетической нефропатии и хронической болезни почек [32]. К прямым противовоспалительным эффектам АрГПП1 относятся не только снижение уровня провоспалительных цитокинов, включая ИЛ17, но и подавление сигнальных путей, в частности пути ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B), а также активация метаболического клеточного регулятора АМФ-активируемой протеинкиназы — АМРК (AMP-activated protein kinase) [33].

Интересно, что экспрессия рецептора к ГПП1 была вы-

явлена в клетках псориазных бляшек, но не в культуре здоровых кератиноцитов [34]. Этим объясняется то, что АрГПП1 способствуют снижению активности ПсО на фоне уменьшения ИМТ. Таким образом, предполагается, что возможное положительное влияние АрГПП1 на ПсО может быть обусловлено как системным эффектом, когда снижение ИМТ приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов в жировой ткани, так и воздействием на кератиноциты непосредственно в псориазной бляшке [35].

Первые работы, посвященные влиянию АрГПП1 на ПсО/ПсА, были представлены описаниями случаев улучшения после назначения терапии эксенатидом или лираглутидом у отдельных пациентов с ПсО [36–38].

Лираглутид. На момент написания данного обзора лираглутид являлся лекарственным препаратом с наибольшим числом исследований, касающихся влияния АрГПП1 на ПсО. Вначале были опубликованы клинические наблюдения с оценкой эффективности лираглутида у небольшого числа пациентов с ПсО и СД 2-го типа [39–41]. Лираглутид назначался в дозе 1,2–1,8 мг/сут, длительность наблюдения составляла от 10 до 20 нед. Никто из пациентов не получал топическую или системную терапию ПсО ни до, ни после включения в исследование. На фоне улучшения показателей углеводного обмена в виде уменьшения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и снижения ИМТ отмечалось улучшение по индексу распространенности и тяжести ПсО (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), а также по дерматологическому индексу качества жизни — КЖ (Dermatology Life Quality Index, DLQI) в двух из трех исследований.

Еще в одной работе [39] наблюдалось увеличение числа циркулирующих инвариантных натуральных Т-киллеров, которые модулируют образование провоспалительных цитокинов, участвуя в патогенезе ПсО, и экспрессируют рецепторы к ГПП1 [36]. В другом исследовании продемонстрированы снижение количества $\gamma\delta$ T-клеток и уменьшение экспрессии ИЛ17 в кератиноцитах псориазных бляшек [40], индуцируемой этим субтипом иммунных клеток [42].

В 2015 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, посвященного оценке эффективности лираглутида у 20 больных ПсО с ожирением (ИМТ >25 кг/м²) и нарушением толерантности к глюкозе. Все пациенты в соотношении 1:1 были рандомизированы в группу терапии лираглутидом в дозе 1,8 мг/сут или плацебо. Лечение лираглутидом в течение 8 нед не сопровождалось значимым уменьшением PASI, DLQI или уровня СРБ, несмотря на значимое снижение ИМТ и уровня общего холестерина. Возможно, это связано с применением относительно невысокой дозы препарата в этом небольшом исследовании [43].

Метаанализ четырех исследований, суммарно включавших 32 пациента с ПсО и СД 2-го типа, которые получали лираглутид в дозе до 1,8 мг/нед в течение 8–16 нед, подтвердил значимое снижение PASI и уровня глюкозы крови натощак, однако DLQI, содержание HbA1c и ИМТ значимо не изменялись [44].

J. Nicolau и соавт. [45] изучали влияние лираглутида 3 мг/сут в течение 3 мес у 20 пациентов с ПсО и ожирением без СД 2-го типа. Пациенты получали стабильную терапию ПсО генно-инженерными биологическими препаратами — ГИБП (16 из 20) или фототерапию (4 из 20). У 30% больных отмечался ПсА. К 3 мес лечения наблюдалось значимое сни-

жение ИМТ, PASI, DLQI, а также параметров, связанных с воспалением — СРБ и ферритина. Причем, снижение уровня маркеров воспаления не зависело от уменьшения ИМТ, что говорит в пользу плейотропных эффектов лираглутида.

После публикации результатов данной работы был проведен дополнительный метаанализ пяти исследований (суммарно 52 пациента с ПсО и ожирением), который показал, что терапия лираглутидом в дозе до 3 мг/сут, длительностью в среднем от 8 до 16 нед, сопровождается значимым снижением PASI (-6,95; 95% ДИ от -11,59 до -2,32) и улучшением КЖ по DLQI (-6,95; 95% ДИ от -11,59 до -2,32) наряду со значимым уменьшением ИМТ (-2,97; 95% ДИ от -3,58 до -2,37). При этом значимого снижения уровня глюкозы и HbA1c не отмечено [46].

В дальнейшем J. Nicolau и соавт. [47] провели расширенное исследование эффективности лираглутида в дозе 3 мг/сут в течение 6 мес у 48 пациентов с ПсО и ожирением без СД 2-го типа (часть из которых была из первоначального исследования). ПсА имелся у 12,5% больных. У 87,5% пациентов для лечения ПсО применялись ГИБП. Как и в предыдущих работах, отмечалось не только значимое снижение ИМТ, уровня глюкозы и HbA1c, но и PASI, DLQI, оценки пациентом интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале, уровня СРБ, а также содержания как подкожного, так и преперитонеального жира.

В другом РКИ оценивали эффективность лираглутида в дозе 1,8 мг/сут в течение 12 нед у 25 пациентов азиатской популяции с ПсО, СД 2-го типа и исходным ИМТ $23,7 \pm 3,1$ кг/м². К 12-й неделе терапии в основной лечебной группе выявлена значимая положительная динамика PASI, DLQI, ИМТ и уровня ИЛ17 и ИЛ23 по сравнению с группой контроля, которая получала стандартную терапию ПсО. Значимых динамических изменений HbA1 в группе терапии лираглутидом не выявлено. Интересно, что у пациентов основной группы отсутствовало выраженное ожирение даже с учетом более строгих критериев для оценки ожирения по ИМТ для азиатской популяции [48].

Влияние лираглутида на активность ПсА оценивалось в единичных исследованиях с небольшим количеством больных [49].

Семаглутид. Изучение семаглутида при ПсО проводилось в значительно меньшем числе работ. В частности, были опубликованы описания 3 пациентов, у которых снижение ИМТ на фоне применения семаглутида сопровождалось положительной динамикой тяжести ПсО по индексу PASI [50, 51]. J. Nicolau и соавт. [52] исследовали 6-месячную эффективность семаглутида у 43 пациентов с ПсО. Отмечались значимое снижение ИМТ, PASI (на 48%), толщины подкожного и преперитонеального жира, улучшение КЖ по DLQI и снижение баллов по шкале депрессии Бека. Не выявлено корреляции снижения ИМТ и улучшения состояния углеводного обмена с вышеуказанными положительными эффектами.

В другом РКИ 31 пациент с ПсА и СД 2-го типа получал терапию метформином и другими сахароснижающими препаратами, кроме АрГПП1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, 15 из этих пациентов был дополнительно назначен семаглутид с титрацией дозы до 1,0 мг/нед. Все пациенты на протяжении исследования и как минимум за 3 мес до него не использовали местную и системную терапию ПсО. Через 12 нед лечения у пациентов основной группы наблюдались значимое снижение ИМТ, уровня HbA1c,

тяжести ПсО по PASI и улучшение КЖ по DLQI. Одновременно значимо улучшались параметры воспаления — ИЛ6, СРБ, но не уровни ИЛ1β, ИЛ17 и ИЛ23 [53].

ТЗП. До настоящего времени исследований, посвященных влиянию ТЗП на клинические проявления ПсО или ПсА, не проводилось. Опубликовано лишь описание серии клинических случаев — 10 пациентов с ПсО и ожирением, получавших стабильную терапию ГИБП не менее 1 года без изменения лечения как минимум 6 мес до включения в исследование. Среди ГИБП чаще применяли адалимумаб (40%), реже — секукинумаб (20%), устекинумаб (20%) и тилдракизумаб (10%) и гуселкумаб (10%). К 6-му месяцу комбинированного применения ТЗП и ГИБП отмечалось значимое улучшение клинических проявлений ПсО в виде снижения PASI и улучшения КЖ по DLQI [54].

Комплексная терапия ТЗП и ГИБП. Работы, касающиеся комплексного применения АрГПП1 и ГИБП в лечении ПсО/ПсА, крайне малочисленны. Недавно представлены результаты небольшого исследования клинической практики, в котором изучалась эффективность комплексного применения ТЗП и ингибитора ИЛ17 нетакимаба у 12 пациентов с ПсО и метаболическим синдромом. К 26-й неделе наблюдались статистически значимые изменения — достижение PASI 90 и 100 у всех пациентов, что свидетельствует о выраженном клиническом ответе на терапию. В исследуемой группе медиана снижения массы тела составила 14 кг (95% ДИ 12,0–15,0) [55].

Лечение ИБП/тсБПВП позволяет добиться ремиссии или минимальной активности болезни у многих пациентов, однако не все они достигают целей лечения. Выделяют метаболический фенотип трудно поддающегося лечению (Difficult-to-Treat, D2T) ПсА. У 182 пациентов с ПсА в подгруппе D2T (n=66) отмечалась значительно более высокая распространенность МС (81,82% по сравнению с 29,37% у лиц подгруппы ПсА без D2T-фенотипа; p<0,001). С помощью метода логистической регрессии показано, что МС является независимым предиктором формирования D2T-фенотипа [56]. Учитывая связь между ожирением, системным воспалением и активностью ПсА, было высказано предположение, что комбинированная терапия ГИБП с инкретиномиметиками повысит эффективность лечения и снизит риск формирования фармакорезистентности у этой категории больных.

В марте 2026 г. опубликованы первые результаты 52-недельного открытого многоцентрового исследования фазы 3b, посвященного оценке эффективности ГИБП иксекизумаба (ИКСЕ) в комбинации с ТЗП по сравнению с монотерапией ИКСЕ (ClinicalTrials, идентификатор NCT06588296) TOGETHER-PsA [57]. Первичной конечной точкой являлось одновременное достижение улучшения по критерию ACR50 и не менее 10% снижения ИМТ по сравнению с исходным. ИКСЕ — гуманизированное моноклональное антитело к ИЛ17A, эффективность которого доказана при ПсА и ПсО в различных РКИ, включая РКИ прямого сравнения SPIRIT H2H, в котором установлено значимое преимущество ИКСЕ по сравнению с адалимумабом [58].

В это исследование включен 271 пациент с активным ПсА, который диагностировали при наличии как минимум 3 из 66 припухших и 3 из 68 болезненных суставов. У большинства (71,6%) пациентов выявлен ограниченный, а у

4,4% — среднетяжелый ПсО. 87,5% больных страдали ожирением либо имели ИМТ $\geq 27,0$ кг/м² и хотя бы 1 сопутствующее заболевание, ассоциированное с ожирением. 36,9% больных ранее не получали ГИБП, 44,3% имели опыт применения хотя бы 1 ГИБП, 14,4% последовательно использовали 2 ГИБП, 4,4% — >2 ГИБП. Недостаточный ответ на терапию ГИБП отмечен у 41,3% пациентов. 133 больным была назначена терапия ИКСЕ, а 138 — комбинированная терапия ИКСЕ и ТЗП. Продолжительность терапии в обеих группах — 36 нед. У 78,9% больных доза ТЗП составила 15 мг/нед, у 9,3% — 10 мг/нед, а у 9,2% — 5 мг/нед. Средний ИМТ на момент включения в исследование достигал $37,6 \pm 7,6$ кг/м².

Показано значимое преимущество сочетанного применения ИКСЕ и ТЗП по сравнению с монотерапией ИКСЕ: первичная конечная точка достигнута у 31,7 и 0,8% пациентов ($p < 0,001$) соответственно. К 4-й неделе лечения пациенты в группе комбинированной терапии ИКСЕ и ТЗП значимо чаще достигали ответа по критерию ACR50 независимо от снижения ИМТ — 33,5% против 20,4% ($p = 0,02$). В группе комбинированного лечения отмечены более высокая частота уменьшения числа болезненных и числа припухших суставов, уровня СРБ, а также показателей, оцениваемых пациентом по опросникам КЖ FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue), PsAID (Psoriatic Arthritis

Impact of Disease) и SF-36. Помимо этого, выявлен положительный метаболический эффект данной терапии: улучшение углеводного (уровень глюкозы натощак и HbA1c) и липидного (уровень общего холестерина и триглицеридов) обмена, а также снижение систолического артериального давления.

В настоящее время проходит исследование со сходным дизайном у больных ПсО — TOGETHER-PsO, первые результаты которого будут опубликованы во второй половине 2026 г.

З а к л ю ч е н и е

Ожирение и различные варианты метаболических нарушений широко распространены при ПсО и ПсА и оказывают серьезное влияние как на течение заболеваний, так и на результаты лечения. Появление первых данных РКИ TOGETHER-PsA дает основание для внедрения в клиническую практику фармакологических методов снижения ИМТ и разработки новых алгоритмов комбинированного применения АргПП1 и противоревматической терапии, включая ГИБП, с целью повышения эффективности лечения и улучшения прогноза заболеваний. Представляется целесообразным проведение дальнейших широкомасштабных рандомизированных исследований для долгосрочной оценки эффективности и безопасности этого класса ЛС у больных ПсО и ПсА.

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

1. Круглова ЛС, Бакулев АЛ, Коротаева ТВ и др. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 328 с.
2. Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, et al. Psoriasis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 328 p.
3. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9; 376(10):957-970. doi: 10.1056/NEJMra1505557.
4. Scarpa R. Psoriatic Syndrome or Psoriatic Disease? *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):941. doi: 10.3899/jrheum.200051.
5. Sheth S, Inestroza K, Merola JF, et al. Practical Recommendations on Cardiovascular Risk Evaluation in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis for Dermatologists, Rheumatologists, and Primary Care Physicians by the Psoriasis and Psoriatic Arthritis Clinics Multicenter Advancement Network. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2025 May 28; 10(4):124-130. doi: 10.1177/24755303251337020.
6. Reaven P. Metabolic syndrome. *J Insur Med*. 2004;36(2):132-42.
7. Kim SH, Reaven GM. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back. *Diab Vasc Dis Res*. 2004 Oct;1(2):68-75. doi: 10.3132/dvdr.2004.010.
8. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Nov;55(5):829-35. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.040. Epub 2006 Sep 25.
9. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012 Dec 3;2(12):e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26.
10. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol*. 2017 Dec;137(12):2484-2490. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.822.
11. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Loginova EYu, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):479-485. (In Russ.).
12. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Loginova EYu, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: data from the Russian register. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(5):573-580. (In Russ.).
13. Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men and women. Data from a cohort observational study. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):479-485. (In Russ.).
14. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Loginova EYu, et al. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориазом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):573-580.
15. Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Adiponectin and leptin modulate cell proliferation and cytokine secretion of normal human keratinocytes and T lymphocytes. *J Dermatol Sci*. 2010 Aug; 59(2):143-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.06.004.
16. Jung MY, Kim HS, Hong HJ, et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF- κ B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J Immunol*. 2012 Mar 15;188(6):2592-601. doi: 10.4049/jimmunol.1102588.
17. Wang Y, Huo J, Zhang D, et al. Chemerin/ChemR23 axis triggers an inflammatory response in keratinocytes through ROS-sirt1-NF- κ B signaling. *J Cell Biochem*. 2025 Oct;44(10):3787-3799. doi: 10.1007/s10067-025-07637-z.
18. Czarnicka A, Purzycka-Bohdan D, Zablotna M, et al. Considerations of the Genetic Background of Obesity among Patients with Psoriasis. *Genes (Basel)*. 2023 Feb 26; 14(3):594. doi: 10.3390/genes14030594.
19. Chiricozzi A, Raimondo A, Lembo S, et al. Crosstalk between skin inflammation and adipose tissue-derived products: pathogenic evidence linking psoriasis to increased adiposity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016 Dec; 12(12):1299-1308. doi: 10.1080/1744666X.2016.1201423.
20. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May;20(7):863-872. doi: 10.1080/14656566.2019.1583207.
21. Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Adiponectin and leptin modulate cell proliferation and cytokine secretion of normal human keratinocytes and T lymphocytes. *J Dermatol Sci*. 2010 Aug; 59(2):143-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.06.004.
22. Jung MY, Kim HS, Hong HJ, et al. Adiponectin induces dendritic cell activation via PLC/JNK/NF- κ B pathways, leading to Th1 and Th17 polarization. *J Immunol*. 2012 Mar 15;188(6):2592-601. doi: 10.4049/jimmunol.1102588.
23. Wang Y, Huo J, Zhang D, et al. Chemerin/ChemR23 axis triggers an inflammatory response in keratinocytes through ROS-sirt1-NF- κ B signaling. *J Cell Biochem*. 2025 Oct;44(10):3787-3799. doi: 10.1007/s10067-025-07637-z.

- 2019 Apr;120(4):6459-6470. doi: 10.1002/jcb.27936.
19. Sluczanska-Glabowska S, Staniszewska M, Marchlewicz M, et al. Adiponectin, Leptin and Resistin in Patients with Psoriasis. *J Clin Med*. 2023 Jan 13;12(2):663. doi: 10.3390/jcm12020663.
20. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May;20(7):863-872. doi: 10.1080/14656566.2019.1583207.
21. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1007-11. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04065.x.
22. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Mar;22(3):341-4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02429.x.
23. Jin D, Sun J, Huang J, et al. TNF- α reduces g0s2 expression and stimulates lipolysis through PPAR- γ inhibition in 3T3-L1 adipocytes. *Cytokine*. 2014 Oct;69(2):196-205. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.005.
24. Pina T, Genre F, Lopez-Mejias R, et al. Relationship of leptin with adiposity and inflammation and resistin with disease severity in psoriatic patients undergoing anti-TNF-alpha therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct;29(10):1995-2001. doi: 10.1111/jdv.13131.
25. Di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Weight loss and achievement of minimal disease activity in patients with psoriatic arthritis starting treatment with tumour necrosis factor α blockers. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1157-62. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202812.
26. Klingberg E, Bilberg A, Björkman S, et al. Weight loss improves disease activity in patients with psoriatic arthritis and obesity: an interventional study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Jan 11;21(1):17. doi: 10.1186/s13075-019-1810-5.
27. Maglio C, Peltonen M, Rudin A, Carlsson LMS. Bariatric surgery and the incidence of psoriasis and psoriatic arthritis in the Swedish obese subjects study. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 Dec;25(12):2068-2073. doi: 10.1002/oby.21955.
28. Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery. *JAMA Surg*. 2017 Apr 1;152(4):344-349. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4610.
29. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jul 24;15:1431292. doi: 10.3389/fendo.2024.1431292.
30. Bajic Z, Sobot T, Uletilovic S, et al. Cardioprotective effects of liraglutide pretreatment on isoprenaline-induced myocardial injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2023 May 1;101(5):258-267. doi: 10.1139/cjpp-2022-0534.
31. El-Shafey M, El-Agawy MSE, Eldosoky M, et al. Role of Dapagliflozin and Liraglutide on Diabetes-Induced Cardiomyopathy in Rats: Implication of Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 18;13:862394. doi: 10.3389/fendo.2022.862394.
32. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 23;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135.
33. Насонов ЕЛ, Паневин ТС, Трошина ЕА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2024;62(2):135-144. Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2024;62(2):135-144. (In Russ.).
34. Faurischou A, Pedersen J, Gyldenløve M, et al. Increased expression of glucagon-like peptide-1 receptors in psoriasis plaques. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):150-2. doi: 10.1111/exd.12081.
35. Atiquzzaman N, Razzdolsky N, Parmar MS. GLP-1 receptor agonists: emerging therapeutic potential in psoriasis management – current evidence and future outlook. *Eur J Clin Pharmacol*. 2025 Nov;81(11):1569-1581. doi: 10.1007/s00228-025-03898-4.
36. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011 Nov;54(11):2745-54. doi: 10.1007/s00125-011-2232-3.
37. Buyschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab*. 2012 Feb;38(1):86-8. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.004.
38. Faurischou A, Knop FK, Thyssen JP, et al. Improvement in psoriasis after treatment with the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide. *Acta Diabetol*. 2014 Feb;51(1):147-50. doi: 10.1007/s00592-011-0359-9.
39. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Nov;27(11):1440-3. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x.
40. Buyschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: a prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014 Jul;171(1):155-61. doi: 10.1111/bjd.12886.
41. Xu X, Lin L, Chen P, et al. Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Apr;150:167-173. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.002.
42. Cai Y, Fleming C, Yan J. Dermal $\gamma\delta$ T cells – a new player in the pathogenesis of psoriasis. *Int Immunopharmacol*. 2013 Jul;16(3):388-91. doi: 10.1016/j.intimp.2013.02.018.
43. Faurischou A, Gyldenløve M, Rohde U, et al. Lack of effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide on psoriasis in glucose-tolerant patients—a randomized placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3):555-9. doi: 10.1111/jdv.12629.
44. Chang G, Chen B, Zhang L. Efficacy of GLP-1RA, liraglutide, in plaque psoriasis treatment with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort and before-after studies. *J Dermatolog Treat*. 2022 May;33(3):1299-1305. doi: 10.1080/09546634.2021.1882658.
45. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, et al. Effects of liraglutide among patients living with psoriasis and obesity. *Med Clin (Barc)*. 2023 Oct 13;161(7):293-296. doi: 10.1016/j.medcli.2023.05.021.
46. Коротаева ТВ, Трошина ЕА, Лиля АМ и др. Эффективность лираглутида в комплексной терапии больных псориазом в сочетании с метаболическими нарушениями: метаанализ наблюдательных и контролируемых исследований. Ожирение и метаболизм. 2025;22(2):70-76. Korotaeva TV, Troshina EA, Lila AM, et al. Efficacy of liraglutide in combination therapy of patients with psoriasis combined with metabolic disorders: a meta-analysis of observational and controlled studies. *Ozhirenie i metabolizm*. 2025;22(2):70-76. (In Russ.).
47. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, et al. Effects of six months treatment with liraglutide among patients with psoriasis and obesity, beyond metabolic control? *Med Clin (Barc)*. 2025 Jun 13;164(11):106941. doi: 10.1016/j.medcli.2025.106941.
48. 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.
49. Nicolau J, Nadal A, Ros I, Masmiquel L. Effects of liraglutide among patients with psoriatic arthritis and obesity. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2025 Jan;21(1):501809. doi: 10.1016/j.reumaec.2025.501809.
50. Costanzo G, Curatolo S, Busa B, et al. Two birds one stone: semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021 Aug 1;2021:21-0007. doi: 10.1530/EDM-21-0007.

51. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023 Aug 8;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017.
52. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, et al. Dermatological and metabolic benefits of semaglutide in psoriasis with obesity: a 6-month prospective cohort study. *Clin Exp Dermatol.* 2026 Feb 24;51(3):442-450. doi: 10.1093/ced/llaf473.
53. Petkovic-Dabi J, Binic I, Caric B, et al. Effects of Semaglutide Treatment on Psoriatic Lesions in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Biomolecules.* 2025 Jan 1; 15(1):46. doi: 10.3390/biom15010046.
54. Gisondi P, Brigenti N, Bellinato F, Girolomoni G. Tirzepatide in obese patients with psoriasis on biological therapy: Is this a window of opportunity? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2026 Jun;40(6):e460-e462. doi: 10.1111/jdv.70208.
55. Круглова ЛС, Бридан-Ростовская АС, Шатохина ЕА. Опыт применения Нетакимаба и агониста ГПП1 у пациентов с псориазом и метаболическим синдромом. *Медицинский алфавит.* 2026;(3):28-34. Kruglova LS, Bridan-Rostovskaya AS, Shatokhina EA. Experience with Netakimab and a GLP1 agonist in patients with psoriasis and metabolic syndrome. *Meditsinskii alfavit.* 2026;(3):28-34. (In Russ.).
56. Currado D, Trunfio F, Saracino F, et al. Patients with psoriatic arthritis and comorbid metabolic syndrome show a difficult-to-treat phenotype: another mosaic tile in the definition of a still undefined subset of patients. *RMD Open.* 2025 Jun 22;11(2):e005717. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005717.
57. Merola JF, Mease P, Kivitz A, et al. Ixekizumab With Tirzepatide Achieved Greater Disease Control Than Ixekizumab Alone in Adults With Psoriatic Arthritis and Overweight or Obesity: Results From a Randomized Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2026 Mar 28. doi: 10.1002/art.70134. Online ahead of print.
58. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.03.2026/18.05.2026/22.05.2026

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

The article was prepared within the framework of the fundamental research project № 125020501435-8 “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”.

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

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

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

Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

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

Развитие псориаза на фоне терапии ингибитором интерлейкина 17 у больных анкилозирующим спондилитом: описание случаев и обзор литературы

Эрдес Ш.Ф., Курбанмагомедов М.К., Урумова М.М.

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

Парадоксальный псориаз (пПсО) – обострение или развитие de novo псориаза (ПсО) при лечении препаратами, которые должны его купировать. Он наблюдается приблизительно у 5% пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли α и реже – ингибиторы интерлейкина (иИЛ) 17. К настоящему времени описано несколько десятков случаев пПсО при применении иИЛ17 у пациентов с ПсО и единичные – у больных анкилозирующим спондилитом (АС).

Мы наблюдали 2 пациентов (мужчину и женщину) с АС, у которых на фоне терапии тремя разными иИЛ17: секукинумабом (СЕК), нетакимабом (НТК) и иксекизумабом (ИКСЕ) возникло три эпизода пПсО. В одном случае обычный бляшечный ПсО развился при применении СЕК, в другом – ладонно-подошвенный пустулез появился через 1 мес после первого введения НТК и регрессировал после его отмены. Повторное обострение наблюдалось через 2 года на фоне лечения ИКСЕ. Представлено морфологическое описание биоптата кожи.

В статье обсуждаются частота, вероятные причины развития и пути преодоления пПсО.

Ключевые слова: парадоксальный псориаз; парадоксальная реакция; ингибиторы интерлейкина 17; анкилозирующий спондилит.

Контакты: Шандор Федорович Эрдес; 123456_57@mail.ru

Для цитирования: Эрдес ШФ, Курбанмагомедов МК, Урумова ММ. Развитие псориаза на фоне терапии ингибитором интерлейкина 17 у больных анкилозирующим спондилитом: описание случаев и обзор литературы. Современная ревматология. 2026;20(3):91–97. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-91-97>

Development of psoriasis during therapy with an interleukin-17 inhibitor in patients with ankylosing spondylitis: case reports and literature review

Erdes Sh.F., Kurbanmagomedov M.K., Urumova M.M.

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

Paradoxical psoriasis (pPsO) is an exacerbation or de novo development of psoriasis (PsO) during treatment with drugs that are expected to control it. It is observed in approximately 5% of patients receiving tumor necrosis factor α inhibitors and less often in those receiving interleukin-17 inhibitors (IL-17i). To date, several dozen cases of pPsO have been described during IL-17i therapy in patients with PsO and only isolated cases in patients with ankylosing spondylitis (AS).

We observed 2 patients (a man and a woman) with AS who developed three episodes of pPsO during therapy with three different IL-17i: secukinumab (SEC), netakimab (NTK), and ixekizumab (IXE). In one case, typical plaque PsO developed during SEC therapy; in another, palmo-plantar pustulosis appeared 1 month after the first NTK administration and regressed after drug discontinuation. A recurrent exacerbation was observed 2 years later during IXE therapy. A pathological description of a skin biopsy specimen is presented.

The article discusses the frequency, probable causes of development, and management approaches for pPsO.

Keywords: paradoxical psoriasis; paradoxical reaction; interleukin-17 inhibitors; ankylosing spondylitis.

Contact: Shandor Fedorovich Erdes; 123456_57@mail.ru

For citation: Erdes ShF, Kurbanmagomedov MK, Urumova MM. Development of psoriasis during therapy with an interleukin-17 inhibitor in patients with ankylosing spondylitis: case reports and literature review. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):91–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-91-97>

Парадоксальная реакция (ПР) – ответ организма на прием лекарственного средства, противоположный ожидаемому [1, 2], – давно описана при лечении разными психотропными, сосудистыми и иммуносупрессивными препаратами. По мере увеличения использования в повседневной практике генно-инженерных биологических препаратов

(ГИБП) ПР привлекают все большее внимание ревматологов и врачей других специальностей. ПР встречаются относительно редко и, вероятно, поэтому не упоминались при описании результатов клинических испытаний ГИБП. Однако в последние годы стали появляться сообщения об отдельных случаях или сериях случаев ПР. Чаще описывались ПР при

применении ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО α) и реже – ГИБП других классов. Вероятно, это объясняется тем, что иФНО α были первыми представлены на рынке и более широко назначаются [2]. ПР не являются органоспецифичными – они могут быть кожными, кишечными, офтальмологическими и др. При этом практически 90% ПР на фоне терапии ГИБП – поражения кожных покровов, в первую очередь псориаз (ПсО) [3], эта ПР впервые была описана в 2003 г. [4].

ПсО – хроническое заболевание кожи, в основе которого лежит сложное взаимодействие между Т-клетками, дендритными клетками (ДК) и многими цитокинами, включая фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин (ИЛ) 17, ИЛ12 и ИЛ23. Успешная терапия с применением антител к перечисленным цитокинам подтвердила их важность в патогенезе болезни, особенно это касается ФНО α и ИЛ17. Однако при использовании иФНО α у пациентов с идиопатическим ПсО в небольшой части случаев наблюдается обострение. Кроме того, иногда на фоне терапии ревматических заболеваний у ряда пациентов впервые развивается ПсО. Это явление, т. е. возникновение ПсО *de novo* или обострение уже имевшегося на фоне терапии ГИБП, получило название «парадоксальный псориаз» (пПсО) [5].

В настоящее время показано, что иФНО α примерно у 2–5% пациентов вызывают пПсО [6, 7] и способствуют появлению практически 90% такого рода ПР [3, 8]. Следует отметить, что используемые при ПсО иФНО α и ингибиторы ИЛ17 (иИЛ17) входят в стандарты терапии аксиального спондилоартрита (АС) [9], соответственно, можно ожидать, что и при данном заболевании периодически должна появляться данная ПР. В зарубежной литературе опубликовано несколько сообщений о развитии пПсО у больных АС при терапии иИЛ17 [10]. В отечественной литературе мы не встретили описаний пПсО у пациентов с АС, применявших иИЛ17.

Приводим три клинических случая пПсО, возникшего у 2 пациентов с АС, леченных тремя разными иИЛ17.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка П., 55 лет, находилась на стационарном лечении в клинике ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в октябре 2025 г. с диагнозом: АС, HLA-B27-негативный, поздняя клиническая стадия, с внеаксиальными (коксит, энтезит, артрит) и внескелетными (ПсО) проявлениями, активность высокая; функциональный класс – 3.

При поступлении предъявляла жалобы на ночную боль в области левого тазобедренного сустава, боль и ограничение движений в плечевых суставах, позвоночнике, скованность по утрам, высыпания на коже, изменение ногтей.

С детства наблюдалась по поводу болезни Шейермана–Мау. В 38 лет появилась воспалительная боль в спине. Весной 2020 г. усилилась боль в позвоночнике, присоединилась боль в плечевых и тазобедренных суставах, появилось ограничение подвижности позвоночника. Осенью 2021 г. при рентгенографии костей таза выявлен двусторонний сакроилит, а в позвоночнике – множественные синдесмофиты. В 2022 г. диагностирован АС и рекомендован регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако на фоне терапии сохранялись боль, повышение уровня СРБ и СОЭ.

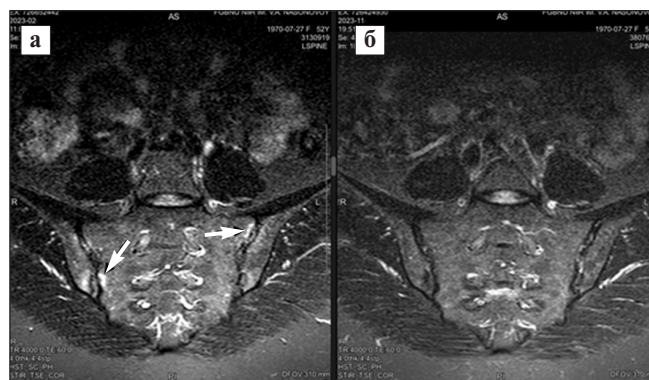


Рис. 1. МРТ КПС (режим STIR, полукоронарная проекция) больной П., выполненная в феврале (а) и ноябре (б) 2023 г.: а – видны очаги остейта (стрелки); б – регресс очагов остейта на фоне терапии

Fig. 1. MRI of the SIJs (STIR, semi-coronal projection) in patient P. performed in February (a) and November (b) 2023: a – foci of osteitis are visible (arrows); b – regression of osteitis foci during therapy

В апреле 2023 г. госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом АС. Отмечались боль воспалительного характера и ограничение подвижности позвоночника, боль в суставах. При рентгенологическом исследовании выявлены двусторонний сакроилит III стадии, двусторонний коксит; при магнитно-резонансной томографии (МРТ) – признаки двустороннего активного сакроилита, множественные очаги остейта в углах тел грудных позвонков. СОЭ – 40 мм/ч, СРБ – 19 мг/л. Учитывая высокую активность заболевания и неэффективность стандартной терапии НПВП, инициирована терапия иИЛ17 секукинумабом (СЕК) в дозе 150 мг/мес.

При повторной госпитализации в ноябре 2023 г. отмечена положительная динамика: очаги острого воспаления в крестцово-подвздошных суставах – КПС (рис. 1) и позвонках регрессировали, нормализовались СОЭ и СРБ. Однако дерматологом впервые выявлен ПсО. Кожный процесс был подострым, воспалительным, симметричным, ограниченным, высыпания локализовались в области локтей. При дерматоскопии после удаления чешуек определялись множественные точечные коричневаторозовые сосуды, характерные для псориазических бляшек. Диагноз: ПсО обыкновенный, стационарная стадия, ограниченная форма. Рекомендована наружная терапия.

Со слов пациентки, шелушение на локтевых сгибах впервые появилось в середине июня 2023 г. (после четвертой инъекции СЕК). Близкие родственники ПсО не страдали.

Учитывая эффективность СЕК, несмотря на развитие ПР в виде ПсО, который не прогрессировал на фоне продолжающегося лечения иИЛ17, принято решение о пролонгации терапии этим препаратом в прежней дозе в комбинации с НПВП.

Через несколько месяцев после выписки стала отмечать декомпенсацию артериального давления (АД) и небольшое повышение уровня СРБ (до 8–10 мг/л), боль и скованность в спине.

В ноябре 2024 г. госпитализирована повторно. Жалобы на боль в спине воспалительного характера, боль в области тазобедренных суставов. СОЭ – 10 мм/ч, а СРБ – 5,4 мг/л. ПсО сохранялся. Принимая во внимание нарастание активности заболевания, сохранение потребности в регулярном приеме НПВП (лимитирован повышением АД), недостаточную эффективность

терапии СЕК в дозе 150 мг/мес, принято решение об увеличении его дозы до 300 мг/мес.

Со слов пациентки, улучшение состояния кожи локтей отмечалось в весенне-летний период в виде регресса сухости и шелушения, а также на фоне наружной терапии. С начала осени 2024 г. вновь появилось шелушение кожи. На ногтевых пластинах I пальцев стоп возникли желтоватые пятна. В соскобе с ногтевых пластин на грибы инфекция не выявлена.

После выписки из стационара продолжала терапию СЕК по 300 мг/мес, однако с мая 2025 г. усилились боль и скованность в крупных суставах, несмотря на нормальный уровень СРБ и СОЭ.

Настоящая госпитализация в связи с нарастанием клинической активности заболевания. При осмотре – высыпания с шелушением в области локтевых суставов (рис. 2, а), онихоидистрофия (рис. 2, б). По внутренним органам без существенных изменений. Отмечалась болезненность при пальпации ряда суставов и КПС. Число болезненных суставов (ЧБС) – 18/68, число припухших суставов (ЧПС) – 0/66, оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 80 мм.

Болезненность при пальпации и ограничение движений во всех отделах позвоночника. MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) – 7. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – 5,7, ASDAS-СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ) – 2,9, BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) – 5. СОЭ и СРБ в пределах нормы.

При МРТ – картина хронического сакроилиита, слабывыраженный синовит правого тазобедренного сустава. При УЗИ стоп – признаки незначительного выпота в полость многих суставов.

Заключение дерматолога: ПсО обыкновенный, стационарная стадия, ограниченная форма; онихолизис ногтевых пластин кистей легкой степени тяжести.

В связи с нарастанием клинической активности заболевания (развитие вторичной неэффективности), сохранением потребности в регулярном приеме НПВП (ограничен из-за повышения АД), недостаточной эффективностью СЕК в дозе 300 мг, возникновением на этом фоне ПсО, который не купировался даже при использовании удвоенной дозы и ИЛ17, инициирована терапия препаратом из группы иФНОα – голимумабом (ГЛМ) в дозе 50 мг.

При опросе по телефону после второго введения ГЛМ пациентка указала на значительное улучшение самочувствия, отсутствие боли в суставах и позвоночнике, а также потребности в применении НПВП. СРБ – 0,04 мг/л. Псориатические высыпания в области левого локтя купированы.

Таким образом, у пациентки с АС, после периода насыщения (четвертого подкожного введения 150 мг СЕК) развилась ограниченная форма обычного ПсО с уменьшением высыпаний в весенне-летний период и при использовании наружной терапии. Течение кожного процесса не было связано с введением иИЛ17 и не изменилось на фоне двукратного увеличения дозы препарата.

Клиническое наблюдение 2

Пациент О., 37 лет, находился на стационарном лечении в клинике НИИР им. В.А. Насоновой в августе 2025 г. с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, поздняя клиническая стадия, с внеаксиальными проявлениями (коксит, энтезит, артрит в анамнезе), активность высокая; функциональный класс – 3.

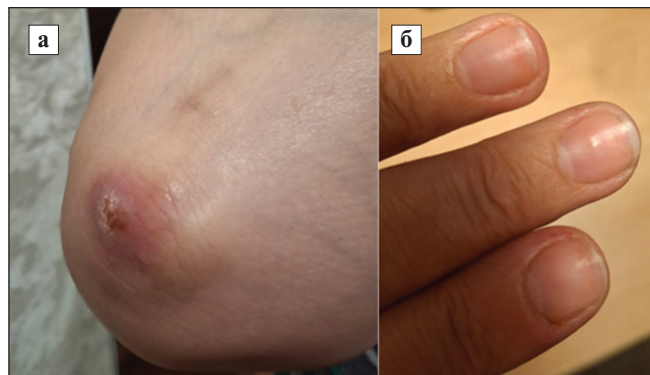


Рис. 2. Псориатическое высыпание в области правого локтевого сустава (а) и онихоидистрофия дистальных отделов ногтевых пластин пальцев кистей (б) у пациентки П.

Fig. 2. Psoriatic rash in the right elbow area (a) and onychodystrophy of the distal parts of the fingernail plates (b) in patient P.

При поступлении беспокоили боль, скованность и ограничение движений во всех отделах позвоночника, боль в суставах. Из анамнеза известно, что в 13-летнем возрасте после перелома костей правой голени развился артрит правого коленного сустава, в дальнейшем наблюдалось постепенное вовлечение мелких и крупных суставов. Выявлен HLA-B27 и диагностирован ювенильный артрит. В 20 лет появилась боль в нижней части спины воспалительного ритма, был установлен диагноз АС и в связи с недостаточной эффективностью терапии назначен ГИБП из группы иФНОα инфликсимаб. Отмечался быстрый клинический эффект, однако из-за возникших на 2-й день терапии эпизодов обмороков лечение было прервано. В последующем регулярно получал НПВП.

С 2019 г. – вовлечение шейного отдела позвоночника, нарастающее ухудшение состояния.

В феврале 2023 г. СРБ – 20,6 мг/л, СОЭ – 17 мм/ч, на рентгенограмме костей таза – признаки двустороннего сакроилиита IV стадии (рис. 3).



Рис. 3. Рентгенограмма таза пациента О. Признаки двустороннего сакроилиита IV стадии, двустороннего коксита, формирование остеонекрозов в субхондральных отделах головок бедренных костей

Fig. 3. Pelvic radiograph of patient O. Signs of bilateral grade IV sacroiliitis, bilateral coxitis, and formation of osteonecrosis in the subchondral regions of the femoral heads



Рис. 4. Проявления пПсО на ладонях, развившегося на фоне терапии ИКСЕ у больного О.

Fig. 4. Manifestations of pPsO on the palms developed during IXE therapy in patient O.

В августе 2023 г. госпитализирован в клинику НИИР им. В.А. Насоновой. При МРТ позвоночника обнаружены проявления активного и хронического спондилита. Сохранялось повышение СОЭ (28 мм/ч) и СРБ (7,3 мг/л). Учитывая высокую активность и недостаточную эффективность терапии назначен ГИБП из группы иИЛ17 *нетакимаб* (НТК) в дозе 120 мг с первичной удовлетворительной эффективностью: перед вторым введением НТК боль и скованность практически купировались, СОЭ – 6 мм/ч, СРБ – 1 мг/л. После третьего введения терапия по месту жительства не продолжена. Принимал НПВП разных групп.

К 2025 г. – значительное нарастание боли и скованности в спине и суставах. При МРТ выявлены признаки множественных активных очагов спондилита. В августе 2025 г. госпитализирован повторно. При осмотре отмечалась болезненность при пальпации ряда суставов (ЧБС – 8/68, ЧПС – 0/66, ВАШ – 80 мм). Ограничение движений во всех отделах позвоночника. Выявлена высокая активность АС: MASES – 6, ASDAS – 3,2, BASFI – 6,3. СОЭ – 20 мм/ч, СРБ – 9,1 мг/л.

С учетом неэффективности проводимой терапии и высокой активности АС инициирована терапия ГИБП из группы иИЛ17 *иксекизумабом* (ИКСЕ) в дозе 160 мг. На фоне терапии наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения артралгий, боли в спине и нарастания объема движений в суставах и позвоночнике. Терапия была продолжена по месту жительства.

В конце сентября 2025 г., после третьего введения ИКСЕ в дозе 80 мг, появилась сыпь на ладонях (рис. 4) и подошвах. Дерматологом диагностирован пустулезный ладонно-подошвенный ПсО. Проведена диагностическая биопсия кожи правой ладони. Морфологическое заключение (24.12.2025): фрагмент кожи с небольшим количеством подкожной жировой клетчатки покрыт эпидермисом с нерегулярным акантозом, гипер- и паракератозом, очаговым умеренно выраженным спонгиозом с формированием полостных элементов с содержанием плазмы и нейтрофилов, экзоцитозом нейтрофилов. В дерме – очаговая, преимущественно периваскулярная, умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, единичных плазматических клеток. Заключение: морфологическая картина может наблюдаться в «старом» элементе сыпи при ладонно-подошвенном пустулезе.

После дополнительного опроса пациента выяснилось, что в 2023 г. после третьего введения НТК появились пустулы на ладони. Терапия в то время не была продолжена, и высыпания

купировались самостоятельно спустя 2–3 нед после последнего введения препарата.

Таким образом, у пациента с АС, получавшего иИЛ17, развился пПсО. Первые пустулезные высыпания возникли после третьего введения НТК, быстро купировались после прекращения данной терапии и не возобновлялись до начала лечения через 2 года другим иИЛ17 – ИКСЕ.

Как упоминалось выше, пПсО на фоне терапии ГИБП встречается у 2–5% пациентов, причем в 91% случаев развивается во время лечения иФНОα [8] и значительно реже (лишь в 3,5% случаев) – после назначения иИЛ17A/17R, в 2,7% – иИЛ4Rα, в 2,4% – иИЛ12/23 и 0,01% – иИЛ23. Показано, что из 15 случаев пПсО, возникших при лечении иИЛ17, 60% приходится на СЕК и по 20% – на ИКСЕ и бродалумаб.

В другом обзоре [11] упоминается о 30 случаях пПсО на фоне терапии иИЛ17, развившихся у пациентов с ПсО в анамнезе, при этом преобладал бляшечный или пустулезный тип поражений. Замечено, что практически у 60% больных, помимо обострения ПсО, изменялся также и морфологический тип высыпаний. В дальнейшем гистологически подтверждено, что терапия иИЛ17 может индуцировать трансформацию ПсО [12] преимущественно в ладонно-подошвенный пустулез.

При лечении АС иИЛ17 описаны единичные случаи развития пПсО, причем был зарегистрирован как обычный, так и пустулезный [10, 13–15] ПсО. Имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что не менее чем у половины пациентов пПсО связан с применением СЕК и имеет ладонно-подошвенный пустулезный компонент, хотя развитие пустулезного ПсО наблюдалось также при использовании ИКСЕ [16] и бродалумаба [17].

К сожалению, большинство опубликованных наблюдений пПсО, возникшего на фоне терапии иИЛ17, не подтверждено гистологическим исследованием [10, 17, 18] и только у единичных больных с ПсО имелось морфологическое описание [12, 19].

Поскольку у большей части пациентов пПсО был вызван иФНОα, данный феномен лучше всего изучен при использовании препаратов этой группы. Так, обнаружены однонуклеотидные полиморфизмы в генах *TNF-α*, *TNFR1B*, *TNFAIP3* [20], *IL23R* [21], *FBXL19*, *CTLA4*, *SLC12A8* и *TAP1* [22], которые связаны с пПсО. В то же время показано, что HLA-Cw06 rs 10484554 является генетическим фактором, предрасполагающим к развитию классического ПсО, а не пПсО [23]. Также установлено, что при наличии семейного анамнеза ПсО, вероятность появления пПсО в 16 раз выше [24].

По-видимому, пПсО представляет собой иммунопатологический процесс, сходный с ранней фазой идиопатического ПсО, с клеточными элементами врожденного иммунитета, включающими ДК, нейтрофилы, тучные клетки, макрофаги и моноциты [7, 25]. В первую очередь он опосредуется сверхэкспрессией ФНОα, вырабатываемого ДК. Предыдущие исследования выявили повышение уровня интерферона (ИФН) α после терапии иФНОα при аутоиммунных заболеваниях, таких как ювенильный артрит и системная красная волчанка [26]. В свою очередь, ИФНα вызывает высвобождение ФНОα из ДК, что приводит к их созреванию и постепенно лишает способности вырабатывать ИФНα. Таким образом, ранняя временная избыточная экспрессия ИФНα впоследствии сменяется воспалением с преобладанием ФНОα

при обычном ПсО. Применение иФНО α приводит к нарушению созревания ДК и способствует постоянной выработке ИФН1. В результате при пПсО не формируется адаптивный иммунный ответ, в то время как классический ПсО развивается как аутоиммунный процесс, опосредованный Т-клетками. Это согласуется с клиническими проявлениями: после ремиссии при пПсО не возникает рецидивов, а классический ПсО носит хронический и рецидивирующий характер.

Также выявлен дисбаланс в соотношении подтипов иммунных клеток. пПсО, который развивался при использовании иФНО α , в основном характеризовался инфильтрациями Th17- и Th1-клеток [27], повышенной экспрессией ИЛ17А и ИЛ22 [28] и снижением уровня ИЛ6, ИЛ8, ИЛ1 β . Сообщалось, что при ингибировании ФНО α увеличение содержания ТИМР3 (tissue inhibitor of metalloproteinases 3) способствует вовлечению в патогенез пПсО других воспалительных цитокинов, помимо ФНО α [29]. Также показано, что дисбаланс цитокинов, при котором повышается уровень ИЛ23, ИЛ22 и ФНО α , вследствие ингибирования оси ИЛ17 может привести к развитию пПсО [30]. Подобный механизм возникает и при блокировании пути ФНО α , когда его подавление ведет к выработке ИФН α и сверхэкспрессии хемокиновых рецепторов (например, CXCR3), миграции Т-клеток в окружающие ткани, вызывая воспалительную реакцию [31]. Было также отмечено, что умеренные или высокие титры антинуклеарных антител могут быть неблагоприятными прогностическими факторами у пациентов с пПсО [32].

По данным литературы, в большинстве случаев пПсО развивался на фоне терапии иИЛ17 у лиц женского пола, а время появления данной ПР с момента инициации терапии ГИБП составляло менее 1 мес у 14% больных и более 6 мес – у 32% [30]. По другим данным, пПсО обычно возникал через 1 мес – 3 года [33, 34] после применения ГИБП, в среднем – через 11 мес [35].

Нарастающее число случаев пПсО на фоне расширяющегося применения иИЛ17 и других ГИБП позволяет постепенно накапливать терапевтический опыт. К настоящему времени известно, что примерно треть пациентов после развития данной ПР обычно продолжают использовать иИЛ17 в сочетании с местной терапией [13]. В то же время остальные две трети пациентов прекращают лечение иИЛ17, причем большинству из них назначают либо ГИБП с иным механизмом действия, либо системные противопсориатические препараты.

В другом обзоре показано, что 73,3% пациентов прекратили прием иИЛ17 [11], вызвавшего пПсО, что привело к частичному или полному купированию симптомов. Было предположено, что механизм такого ответа связан с подавлением иИЛ17 продукции ФНО α , что впоследствии приводит к активации ДК и неконтролируемой выработке ИФН α .

Соответственно, для лечения пПсО, спровоцированного иИЛ17, рекомендуются более решительные меры, чем для терапии пПсО, обусловленного иФНО α .

На сегодня лечение пПсО не стандартизировано, и в его основе должен лежать принцип оптимального баланса между силой клинического эффекта в отношении АС и тяжестью развившейся ПР в виде ПсО. Это положение демонстрируют и представленные нами клинические случаи. Так, у больной П. на фоне использования иИЛ17 развился обычный ограниченный ПсО, который не прогрессировал даже при увеличении дозы препарата. И если бы не вторичная неэффективность в отношении АС, терапия могла бы продолжаться. При этом ПсО хорошо контролировался местной терапией.

Таким образом, консервативная терапия пПсО должна включать лечение основного заболевания и подавление кожных симптомов. Как показывают данные литературы [13], после отмены препарата, вызвавшего ПР, кожные симптомы исчезают у 30–50% пациентов, но у остальных они сохраняются. И если использовать данный опыт для лечения пПсО, т. е. всегда отменять препарат, то может возникнуть более серьезная проблема – обострение основного заболевания. Поэтому считается, что у пациентов с контролируемым АС следует продолжать текущую терапию, если ПсО имеет легкую или умеренную степень тяжести. При ПсО средней и тяжелой степени дополнительно применяется УФ- и системная терапия (например, глюкокортикоиды, метотрексат и др.), если местного лечения недостаточно. Примечательно, что даже на этом этапе прекращение терапии ГИБП необязательно [36]. В случае неконтролируемого АС и/или трудноизлечимых кожных поражений рекомендуется замена используемого ГИБП на другие препараты этого класса наряду с местной и/или системной терапией кожной патологии [8].

Предложено несколько алгоритмов лечения пПсО [35, 37, 38], которые в первую очередь затрагивают ПР, вызванные иФНО α . Причем имеются данные, что при пПсО, развившемся на фоне лечения этими препаратами, примерно в 50% случаев переключение на другой препарат данной группы было эффективным [35].

Таким образом, в реальной практике широкое использование ГИБП, в том числе иИЛ17, при АС будет приводить к нарастающему числу случаев пПсО. Причем, как показывают наши наблюдения, помимо обычного ПсО, у пациентов может развиваться и ладонно-подошвенный пустулез. Прекращение терапии может приводить к ремиссии кожной патологии, но повторное назначение, хотя и другого препарата из группы иИЛ17, способно вызвать обострение ПР. Терапевтическая тактика при развитии пПсО у пациента с АС должна балансировать между клинической эффективностью в отношении АС и тяжестью развившегося нежелательного явления в виде пПсО.

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

1. Рябкова НЛ, Везикова НН, Марусенко ИМ и др. Побочные действия лекарственных средств. Петрозаводск: ПетрГУ; 2014. С. 10-27.
Ryabkova NL, Vezikova NN, Marusenko IM, et al. Side effects of medicines. Petrozavodsk: PetrGU; 2014. P. 10-27.
2. Toussiot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases. *RMD Open*. 2016 Jul 15;2(2):e000239. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000239.
3. Yagiz B, Lermi N, Coskun BN, et al. The predictors of paradoxical reactions, especially psoriasis, to biologic therapy—findings from the TReasure database: a 5-year follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Dec 1; 62(12):3962-3967. doi: 10.1093/rheumatology/kead318.
4. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F,

- et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis.* 2003 Sep;62(9):829-34. doi: 10.1136/ard.62.9.829.
5. Lu J, Lu Y. Paradoxical psoriasis: The flip side of idiopathic psoriasis or an auto-cephalous reversible drug reaction? *J Transl Autoimmun.* 2023 Sep 6:7:100211. doi: 10.1016/j.jtauto.2023.100211.
6. Conrad C, Di Domizio J, Mylonas A, et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018 Jan 2;9(1):25. doi: 10.1038/s41467-017-02466-4.
7. Fania L, Morelli M, Scarponi C, et al. Paradoxical psoriasis induced by TNF- α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res.* 2020 Jan;6(1):55-68. doi: 10.1002/cjp2.147.
8. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, Damsky W. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2022 May;86(5):1080-1091. doi: 10.1016/j.jaad.2020.12.010.
9. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296.
10. Alnaqbi KA, Al Zeyoudi J, Fazal F, et al. Paradoxical Psoriasis and Worsening Spondylitis Due to Secukinumab in a Patient With Ankylosing Spondylitis. *Cureus.* 2023 Dec 18;15(12):e50726. doi: 10.7759/cureus.50726.
11. Wang Y, Yang F, Wang R, Luo S. Paradoxical psoriasis induced by IL-17 antagonists. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2024 Sep-Oct;90(5):623-631. doi: 10.25259/IJDVL_719_2023.
12. Ren J, Deng L, Guo S, Liu H. Paradoxical reaction to IL-17A inhibitor: a case report and literature review. *Front Med (Lausanne).* 2024 Apr 17;11:1364127. doi: 10.3389/fmed.2024.1364127.
13. Chaitidis N, Papadopoulou Z, Varvara ST, et al. Paradoxical psoriasis induced by IL-17 inhibitors: a case series of patients with axial spondyloarthritis and a systematic literature review. *Rheumatol Int.* 2024 Nov;44(11):2659-2668. doi: 10.1007/s00296-024-05647-9.
14. Singla S, Luz D. Paradoxical psoriasis with IL-17 inhibitors. *Rheumatol Adv Pract.* 2024 Jul 9;8(3):rkae082. doi: 10.1093/rap/rkae082.
15. Dogra S, Bishnoi A, Narang T, Handa S. Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2019 Jan;44(1):72-73. doi: 10.1111/ced.13731.
16. Hlaca N, Zagar T, Kastelan M, et al. Ixekizumab-induced paradoxical pustular reaction successfully treated with guselkumab. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Dec;46(8):1572-1573. doi: 10.1111/ced.14757.
17. Mössner R, Pinter A. Paradoxical palmo-plantar pustulosis induced by secukinumab and brodalumab. *Eur J Dermatol.* 2020 Apr 13. doi: 10.1684/ejd.2020.3702.
18. Abbruzzese A, Venerito V, Lopalco G, et al. Paradoxical Pustular Psoriasis in a Patient With Psoriatic Arthritis on Secukinumab Treatment. *J Clin Rheumatol.* 2020 Sep;26(6):e208-e209. doi: 10.1097/RHU.0000000000001076.
19. Anghel D, Georgescu M, Poenaru M, et al. Paradoxical pustular psoriasis in a patient with spondyloarthritis treated with secukinumab. *J EADV Clin Pract.* 2023 Sep;2:951-954. <https://doi.org/10.1002/jvc.2.253>
20. Prieto-Perez R, Cabaleiro T, Dauden E, Abad-Santos F. Gene polymorphisms that can predict response to anti-TNF therapy in patients with psoriasis and related autoimmune diseases. *Pharmacogenomics J.* 2013 Aug;13(4):297-305. doi: 10.1038/tpj.2012.53.
21. Sherlock ME, Walters T, Tabbers MM, et al. Infliximab-induced psoriasis and psoriasisiform skin lesions in pediatric Crohn disease and a potential association with IL-23 receptor polymorphisms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 May;56(5):512-8. doi: 10.1097/MPG.0b013e31828390ba.
22. Cabaleiro T, Prieto-Perez R, Navarro R, et al. Paradoxical psoriasisiform reactions to anti-TNF α drugs are associated with genetic polymorphisms in patients with psoriasis. *Pharmacogenomics J.* 2016 Aug;16(4):336-40. doi: 10.1038/tpj.2015.53.
23. Bucalo A, Rega F, Zangrilli A, et al. Paradoxical Psoriasis Induced by Anti-TNF Treatment: Evaluation of Disease-Specific Clinical and Genetic Markers. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 23;21(21):7873. doi: 10.3390/ijms21217873.
24. Ya J, Hu JZ, Nowacki AS, et al. Family history of psoriasis, psychological stressors, and tobacco use are associated with the development of tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec;83(6):1599-1605. doi: 10.1016/j.jaad.2020.06.081.
25. Morelli M, Scarponi C, Madonna S, Albanesi C. Experimental Methods for the Immunological Characterization of Paradoxical Psoriasis Reactions Induced by TNF- α Biologics. *Methods Mol Biol.* 2021;2248:155-165. doi: 10.1007/978-1-0716-1130-2_11.
26. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, et al. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 1;102(9):3372-7. doi: 10.1073/pnas.0408506102.
27. Moy AP, Murali M, Kroshinsky D, et al. T-helper immune phenotype may underlie 'paradoxical' tumour necrosis factor- α inhibitor therapy-related psoriasisiform dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Jan;43(1):19-26. doi: 10.1111/ced.13227.
28. Moran B, Gallagher C, Tobin AM, Fletcher JM. Enrichment of Polyfunctional IL-17-Producing T Cells in Paradoxical Psoriasis Skin Lesions. *J Invest Dermatol.* 2020 May;140(5):1094-1097. doi: 10.1016/j.jid.2019.10.010.
29. Navarro R, Delgado-Jimenez Y, Guinea-Viniegra J, et al. Expression of microRNA-21 and TIMP-3 in paradoxical psoriasisiform reactions during treatment with antitumor necrosis factor agents. *J Cutan Pathol.* 2022 Feb;49(2):116-122. doi: 10.1111/cup.14113.
30. Singla S, Luz D. Paradoxical psoriasis with IL-17 inhibitors. *Rheumatol Adv Pract.* 2024 Jul 9;8(3):rkae082. doi: 10.1093/rap/rkae082.
31. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018 Nov;109(9):791-800. doi: 10.1016/j.ad.2018.04.003.
32. Xia P, Li YH, Liu Z, et al. Recalcitrant paradoxical pustular psoriasis induced by infliximab. *World J Clin Cases.* 2021 May 26;9(15):3655-3661. doi: 10.12998/wjcc.v9.i15.3655.
33. Lian N, Zhang L, Chen M. Tumor necrosis factors- α inhibition-induced paradoxical psoriasis: A case series and literature review. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14225. doi: 10.1111/dth.14225.
34. Boggs JME, Ramsay B, Lynch M. Paradoxical psoriasis caused by tumour necrosis factor inhibitor therapy. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Apr;46(3):580-582. doi: 10.1111/ced.14500.
35. Mazloom SE, Yan D, Hu JZ, et al. TNF- α inhibitor-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2020 Dec;83(6):1590-1598. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.018.
36. Zheng J, Gao Y, Ding Y. Successful management of infliximab-induced generalized pustular psoriasis without therapy discontinuation in a patient with psoriatic arthritis. *Dermatol Ther.* 2019 Nov;32(6):e13132. doi: 10.1111/dth.13132.
37. Li SJ, Perez-Chada LM, Merola JF. TNF Inhibitor-Induced Psoriasis: Proposed Algorithm for Treatment and Management. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis.* 2019 Apr;4(2):70-80. doi: 10.1177/2475530318810851.
38. Kremenevski I, Sander O, Sticherling M, et al. Paradoxical Reactions to Biologics in Chronic Inflammatory Systemic Diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2022 Feb 11;119(6):88-95. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0067.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.01.2026/25.04.2026/30.04.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 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 fundamental research project № 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.

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

Курбанмагомедов М.К. <https://orcid.org/0000-0002-8764-9202>

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

Фебуксостат: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

Елисеев М.С., Кузьмина Я.И.

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

Фебуксостат изначально разрабатывался как средство для лечения гиперурикемии у пациентов с подагрой, однако исследования последних лет демонстрируют его более широкие терапевтические возможности, не ограничивающиеся уратснижающим эффектом. Основным механизмом действия фебуксостата является подавление активности ксантиноксидазы, что приводит к снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Предполагается, что не менее важные механизмы действия препарата связаны с участием в иммунных процессах и способствуют подавлению как локального, так и системного воспаления, он обладает также антиоксидантным эффектом. Препарат следует считать безопасным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и он характеризуется низкой гепатотоксичностью. Помимо установленного ренопротективного эффекта фебуксостата, заключающегося в замедлении прогрессирования хронической болезни почек, в настоящее время рассматриваются возможности его применения при других заболеваниях, в частности при остеоартрите, заболеваниях нервной и легочной систем, воспалительных заболеваниях кишечника и COVID-19.

Ключевые слова: уратснижающая терапия; фебуксостат; ксантиноксидаза; воспаление.

Контакт: Максим Сергеевич Елисеев; elicmax@yandex.ru

Для цитирования: Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат: новые возможности и перспективы применения. Современная ревматология. 2026;20(3):98–102. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-98-102>

Febuxostat: new opportunities and prospects for use

Eliseev M.S., Kuzmina Ya.I.

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

Febuxostat was originally developed as a treatment for hyperuricemia in patients with gout; however, studies in recent years have demonstrated broader therapeutic potential beyond its urate-lowering effect. The main mechanism of action of febuxostat is inhibition of xanthine oxidase activity, which leads to a reduction in serum uric acid levels. It is assumed that other mechanisms of action of not lesser importance are related to involvement in immune processes and contribute to suppression of both local and systemic inflammation; it also has an antioxidant effect. The drug should be considered safe in patients with cardiovascular diseases and is characterized by low hepatotoxicity. In addition to the established renoprotective effect of febuxostat, consisting in slowing the progression of chronic kidney disease, its potential use in other diseases is currently being considered, in particular in osteoarthritis, nervous system and pulmonary diseases, inflammatory bowel diseases, and COVID-19.

Keywords: urate-lowering therapy; febuxostat; xanthine oxidase; inflammation.

Contact: Maksim Sergeevich Eliseev; elicmax@yandex.ru

For citation: Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat: new opportunities and prospects for use. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):98–102 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-98-102>

Фебуксостат, производное 2-арилтиазола, был разработан в конце XX в. для лечения подагры. В основе действия препарата лежит селективное подавление активности ксантиноксидазы (КСО), приводящее к снижению синтеза мочевой кислоты (МК). В частности, фебуксостат прерывает цепочку реакций превращения ксантина и гипоксантина в МК, вследствие чего происходит уменьшение ее концентрации в крови. Особенностью фебуксостата является его стойкое ингибирующее влияние как на окисленную, так и на восстановленную форму КСО за счет высокого сродства с молибденовым активным центром фермента.

Препарат быстро всасывается при приеме внутрь, его биодоступность составляет ~ 49%, после попадания в кровь

метаболизируется в печени. Далее фебуксостат и его метаболиты практически в равной степени выводятся почками и кишечником, что позволяет с успехом назначать его пациентам с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе в качестве препарата «первой» линии терапии. У пациентов со сниженной функцией почек уратснижающий эффект фебуксостата превосходит таковой аллопуринола [1]. Мощное уратснижающее действие препарата было продемонстрировано в рандомизированных клинических (РКИ) и постмаркетинговых исследованиях [2].

В последние годы накапливаются данные, демонстрирующие благоприятное влияние препарата и при других заболеваниях. Одним из наиболее вероятных механизмов, опо-

средующих эффекты препарата, является его противовоспалительное действие, в том числе в условиях оксидативного стресса.

В данном обзоре будет рассмотрен опыт применения фебуксостата при различных соматических заболеваниях, включая воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), болезни нервной системы, легких, инфекционную патологию.

Фебуксостат и поражение почек

Помимо хорошего уратснижающего эффекта фебуксостата у пациентов с подагрой, бессимптомной гиперурикемией (БГУ) и сниженной функцией почек, имеются доказательства замедления прогрессирования ХБП при его приеме [3].

Выраженный ренопротективный эффект фебуксостата показан в одном из последних метаанализов (включающем 16 исследований), согласно которому у пациентов с подагрой или БГУ применение препарата в течение минимум 8 нед ассоциировалось со снижением риска развития осложнений со стороны почек: увеличения уровня креатинина в >2 раза, прогрессирования до терминальной стадии ХБП или начала диализа (относительный риск 0,56; 95% доверительный интервал, ДИ 0,37–0,84; $p=0,006$) [4]. Прием фебуксостата статистически значимо замедлял прогрессирование ХБП, которое оценивалось с помощью расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ; средневзвешенная разница = 0,90 мл/мин/1,73м²; 95% ДИ 0,31–1,48; $p=0,003$), а также снижал соотношение альбумина и креатинина в моче (стандартизованная разность средних = -0,21; 95% ДИ от -0,41 до -0,01; $p=0,042$).

Эффект фебуксостата в отношении возможного достижения целевого уровня МК у пациентов с подагрой не зависит от функции почек [5, 6], при этом частота нежелательных лекарственных явлений минимальная и не различается у пациентов с разными стадиями ХБП, включая терминальную [7].

В другом метаанализе 2025 г., в котором анализировались результаты 12 РКИ и 4 когортных исследований ($n=2423$) у больных ХБП 3–5-й стадии с БГУ, прием фебуксостата на протяжении в среднем 8 мес приводил к статистически значимому увеличению рСКФ по сравнению с плацебо (средняя разница 4,72 мл/мин/1,73м²; 95% ДИ 0,67–8,82), тогда как аллопуринол значимого влияния на рСКФ не оказывал [8].

Фебуксостат и сердечно-сосудистая безопасность

Как известно, риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с подагрой и БГУ выше, чем в общей популяции. Предполагается, что уратснижающая терапия (УСТ) может уменьшать риск неблагоприятных исходов ССЗ благодаря как коррекции ГУ, так и влиянию на интенсивность связанного с ней хронического воспаления [9]. Например, по данным S. Kojima и соавт. [10], фебуксостат способен снижать риск возникновения церебральных и кардиоваскулярных событий у лиц старше 65 лет: частота развития указанных событий и опосредованной ими смерти была значительно ниже в группе фебуксостата, чем в группе, не получавшей такой терапии (отношение рисков, ОР 0,750; 95% ДИ 0,592–0,950; $p=0,017$).

Хотя результаты сравнения профиля сердечно-сосудистой безопасности для отдельных препаратов (аллопуринол и фе-

буксостат) в некоторых исследованиях могут варьироваться, на сегодняшний день следует считать, что он сопоставим [9]. В одном из последних крупных метаанализов ($>3,5$ млн пациентов) показано, что в целом при сходной для аллопуринола и фебуксостата частоте неблагоприятных исходов ССЗ, риск развития сердечной недостаточности для фебуксостата был меньше, чем для аллопуринола (ОР 0,66; 95% ДИ 0,50–0,89; $p=0,006$) [11].

Фебуксостат и остеоартрит

БГУ и подагра считаются одной из возможных причин повреждения хряща [12] и логично предположить, что УСТ должна рассматриваться как потенциальный метод профилактики и лечения остеоартрита (ОА).

Одним из основных цитокинов, участвующих в повреждении хряща при ОА, является интерлейкин (ИЛ) 18, который стимулирует в хондроцитах выработку фактора некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ6, хемокина CCL5 и в меньшей степени металлопротеиназы 13 и оксида азота (NO) [13]. Q. Geng и соавт. [14] оценили влияние фебуксостата на развитие воспаления в культивированных хондроцитах после стимуляции их ИЛ18. В клетках, не обработанных фебуксостатом, продукция ФНО α , ИЛ6 и хемокина CCL5 значительно повышалась, а в клетках, предварительно обработанных фебуксостатом, наоборот, снижалась. Также фебуксостат подавлял высвобождение хондроцитами NO. Кроме того, уровень экспрессии основных генов, участвующих в развитии хрящевой ткани, *COL2A1* и *ACAN*, уменьшался под действием ИЛ18, но восстанавливался при обработке фебуксостатом.

K.A. Elsaid и соавт. [15, 16] установлено, что снижение экспрессии протеогликана 4 в синовиальной ткани потенциально связано с воспалением и его восстановление происходит за счет ингибирования КСО. Этими авторами показано также, что использование фебуксостата в качестве ингибитора КСО на выделенной из синовиальной ткани при ОА популяции CD14+ моноцитов/макрофагов оказывало противовоспалительный эффект и предотвращало активацию этих клеток, уменьшая толщину синовиальной оболочки [15].

Фебуксостат и ВЗК

Противовоспалительный эффект фебуксостата может быть реализован при ВЗК. В эксперименте у мышей с колитом, вызванным внутриректальным введением 5% уксусной кислоты, после 3 дней приема фебуксостата отмечалось как макроскопическое, так и гистологическое уменьшение выраженности воспаления слизистой оболочки кишечника [17]. Действие фебуксостата проявлялось в ингибировании окислительного стресса, а также в подавлении сигнального пути ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- κ B), что приводило к снижению синтеза ФНО α , ИЛ6 и ИЛ1 β . Такой же эффект препарата был продемонстрирован на модели крыс, которым фебуксостат назначался за 2 нед до введения уксусной кислоты, что способствовало уменьшению выраженности гистологических изменений [18].

В недавнем исследовании у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона в слизистой оболочке толстого кишечника была обнаружена высокая экспрессия КСО по сравнению с таковой в контрольной группе, что было функционально связано с NLRP3-инфламмасомой. При обработке биоптатов аллопуринолом или фебуксостатом отмечалось

подавление активации NLRP3, снижение экспрессии ИЛ1 β и ИЛ18 и ассоциируемого с ними воспаления слизистой оболочки толстого кишечника [19].

Фебуксостат и неврологические заболевания

Хотя ГУ рассматривается как один из протективных факторов в отношении раннего развития деменции, включая болезнь Альцгеймера [20], применение фебуксостата парадоксальным образом дает основание полагать наличие у него нейропротективных свойств. Эффект может быть обусловлен ингибированием воспалительного процесса в астроцитах за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов [21].

Ретроспективное сравнение риска развития деменции у женщин, принимавших ингибиторы КСО (аллопуринол, $n=42\,704$ или фебуксостат, $n=35\,030$), показало, что терапия фебуксостатом в дозе 40 мг/сут сопровождалась меньшим риском развития деменции по сравнению с использованием низких доз аллопуринола (≤ 200 мг/сут; ОР 0,64; 95% ДИ 0,47–0,86) [22]. Общая частота развития деменции на фоне приема фебуксостата составила 9 на 100 тыс. человеко-дней.

У мышей с индуцированным внутритривозговым кровоизлиянием применение фебуксостата в сравнении с группой контроля приводило к подавлению апоптоза, дегенерации нейронов в зоне кровоизлияния, уменьшению активации микроглии, более быстрому рассасыванию гематомы, снижению уровней ФНО α и ИЛ1 β [23].

Фебуксостат и поражение легких

A.N. Fahmi и соавт. [24] индуцировали острое повреждение легких у крыс введением липополисахарида (ЛПС). Было установлено, что у крыс, получивших ЛПС, после предварительной обработки фебуксостатом в дозе 10 или 15 мг/кг/сут уровень ФНО α в бронхоальвеолярной жидкости и легочной ткани был сопоставим с таковым у крыс группы плацебо (контроль). В то же время у крыс в группе, получившей только ЛПС, он был многократно повышен.

В другом исследовании на модели крыс фебуксостат практически нивелировал повреждение легочной ткани, вызванное метотрексатом – МТ [25]. В ходе эксперимента 24 крысы были поделены на три группы по 8 особей: группа контроля, группа МТ и группа МТ + фебуксостат. В группе МТ при гистологическом исследовании отмечались воспалительная клеточная инфильтрация, утолщение межальвеолярных перегородок, расширение и застой крови в сосудах, экстравазация крови и апоптоз, трехкратное увеличение числа коллагеновых волокон. В группе МТ + фебуксостат архитектура легких в целом оставалась сохранной с небольшим утолщением межальвеолярных перегородок и экстравазацией крови. Содержание коллагеновых волокон в строме было минимальным, также наблюдалось снижение средних значений показателей, отражающих окислительный стресс и воспаление, которые были сопоставимы с таковыми в контрольной группе.

Неожиданный антибактериальный эффект фебуксостата был отмечен при инфекции, вызванной бактериями рода *Mycobacterium* [26]. Сравнивались три препарата: аллопуринол, фебуксостат и топиросостат. Только фебуксостат проявил ингибирующее действие в отношении как *M. tuberculosis*, так и *M. bovis*, *M. kansasii* и *M. Shinjukuense*. Ингибирующее действие препарата сохранялось на протяжении

10 нед, снижая бактериальную нагрузку в легких без углубления воспаления в легочной ткани. В основе антимикобактериального эффекта фебуксостата, по мнению авторов, может лежать внутриклеточное подавление продукции МК как одного из источников азота для синтеза белков и роста бактерий рода *Mycobacterium*. При генетическом анализе видов *Mycobacterium*, в том числе и нетуберкулезных, оказалось, что большинство из них имеют схожий набор генов, влияющих на антимикобактериальную функцию и чувствительность к фебуксостату.

Фебуксостат и COVID-19

В последнее время стали появляться данные об особенностях течения новой коронавирусной инфекции у пациентов с ревматическими заболеваниями. Уже в первых опубликованных популяционных исследованиях было показано, что пациенты с подагрой имеют больший риск инфицирования SARS-CoV-2 [27, 28]. Наличие подагры также увеличивало риск госпитализации (скорректированное ОР 1,30; 95% ДИ 1,10–1,53) и смерти от COVID-19 (скорректированное ОР 1,36; 95% ДИ 0,87–2,13) [27]. Начало пандемии COVID-19 было ассоциировано и с увеличением частоты приступов подагрического артрита почти в 9 раз (4,4% до начала пандемии против 36% во время пандемии; $p=0,01$) [29], кроме того, риск обострения был в 3,1 раза выше у пациентов, нерегулярно принимавших уратснижающие препараты [30]. Было предположено, что УСТ может влиять на риск инфицирования и течение COVID-19.

Это предположение нашло подтверждение в исследовании W. Wang и соавт. [31], показавших, что при подагре прием фебуксостата по сравнению с аллопуринолом снижает частоту заражения COVID-19. В ретроспективное когортное исследование первоначально было включено 663 729 больных подагрой с подтвержденным COVID-19. Среди них были отобраны пациенты, которые за время наблюдения принимали или фебуксостат ($n=5467$), или аллопуринол ($n=146\,910$). Пациенты, у которых проводилась смена терапии (замена фебуксостата на аллопуринол, и наоборот) были исключены из исследования. Затем было проведено сопоставление групп по показателю склонности в соотношении 1:1, где учитывались возраст, пол, раса, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, используемые препараты. В итоге сравнились две группы по 5466 пациентов. По сравнению с аллопуринолом фебуксостат значительно снижал риск развития COVID-19 при наблюдении от 7 дней до 2 лет (ОР 0,878; 95% ДИ 0,801–0,963) и от 7 дней до 3 лет (ОР 0,878; 95% ДИ 0,801–0,963), а также риск госпитализации (ОР 0,874; 95% ДИ 0,772–0,989). Различия в пользу фебуксостата сохранялись как у вакцинированных от COVID-19, так и у невакцинированных пациентов. Авторы полагают, что низкий уровень инфицирования COVID-19 на фоне терапии фебуксостатом связан с ингибированием под влиянием последнего провоспалительных сигнальных путей (JAK/STAT и NF- κ B) с последующим снижением продукции провоспалительных цитокинов.

Другие возможные области применения фебуксостата

В настоящее время имеется несколько исследований на животных моделях, демонстрирующих различные противовоспалительные и антиоксидантные эффекты фебуксостата в отношении других органов и систем.

Перспективным может оказаться применение фебуксостата при поражении глаз у пациентов с подагрой, особенно с ее тофусной формой. На моделях кроликов, у которых было индуцировано воспаление введением каррагинана в область конъюнктивы, местное использование гидрогелевой пленки, пропитанной фебуксостатом, способствовало купированию воспаления и снижению связанного с ним внутриглазного давления уже через 2,5 ч, и достигнутый эффект сохранялся в течение всего периода применения гидрогелевой пленки [32].

Положительное действие фебуксостата отмечено и при лечении воспаления зубной ткани. На модели крыс с пародонтитом фебуксостат значительно снижал потерю альвеолярной кости, уровень провоспалительных цитокинов и окислительный стресс [33].

Кроме того, предварительное введение фебуксостата помогало уменьшить интенсивность воспаления и повреждение околушной железой также благодаря его антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [34].

Новые исследования показывают, что препарат может модулировать воспаление и окислительный стресс. Его влияние на сывороточные цитокины, воспаление при подагре, БГУ,

ВЗК, воспаление легких и другие состояния открывает перспективы для лечения различных воспалительных заболеваний. Однако для определения полного терапевтического диапазона фебуксостата необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Анализируя представленные данные, можно сказать, что путь фебуксостата от препарата для лечения подагры и ГУ до многопрофильного лекарства является воистину удивительным. Хотя основной механизм его действия — ингибирование КСО и, как следствие, снижение уровня МК в крови — хорошо изучен, продолжающиеся исследования открывают новые возможности его применения.

Фебуксостат обладает противовоспалительными, антиоксидантными, нефро- и нейропротективными свойствами, что позволяет рассматривать его в качестве потенциального средства для лечения различных заболеваний. Перспективные направления исследований препарата могут включать разработку комбинированных схем лечения и изучение новых механизмов действия. Таким образом, фебуксостат обещает занять важное место среди новых методов лечения широкого спектра заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Peng YL, Tain YL, Lee CT, et al. Comparison of uric acid reduction and renal outcomes of febuxostat vs allopurinol in patients with chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020 Jul 1; 10(1):10734. doi: 10.1038/s41598-020-67026-1.
- Dewi C, Puspita F, Insani WN, et al. Hepatic Safety of Febuxostat and Allopurinol in Gout Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ther Clin Risk Manag*. 2025 Dec 18;21:1747-1759. doi: 10.2147/TCRM.S552281.
- Елисеев МС, Кузьмина ЯИ. Фебуксостат у пациентов с гиперурикемией и подагрой: реален ли нефропротективный эффект? Современная ревматология. 2024;18(5):135-140. [Eliseev MS, Kuzmina YaI. Febuxostat in patients with hyperuricemia and gout: is the nephroprotective effect real? *Sovremennaya Revmatologiya*. 2024;18(5):135-140. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-135-140.
- Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2024 Dec;56(1):2332956. doi: 10.1080/07853890.2024.2332956. Epub 2024 May 13.
- Елисеев МС, Желябина ОВ, Чикина МН, Тхакоков ММ. Эффективность фебуксостата у пациентов с подагрой в зависимости от функции почек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(3):140-147. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Chikina MN, Tkhakokov MM. Efficacy of febuxostat in patients with gout depending on renal function. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2022;6(3):140-147. (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-3-140-147.
- Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Современная ревматология. 2025;19(2):92-97. [Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2025;19(2):92-97. (In Russ.)].
- Kim SH, Lee SY, Kim JM, Son CN. Renal safety and urate-lowering efficacy of febuxostat in gout patients with stage 4-5 chronic kidney disease not yet on dialysis. *Korean J Intern Med*. 2020 Jul;35(4):998-1003. doi: 10.3904/kjim.2018.423. Epub 2019 Apr 8.
- Chen J, Zhang Y, Wang Y, Chen L. Comparative efficacy and safety of febuxostat and allopurinol in chronic kidney disease stage 3-5 patients with asymptomatic hyperuricemia: a network meta-analysis. *Ren Fail*. 2025 Dec;47(1):2470478. doi: 10.1080/0886022X.2025.2470478. Epub 2025 Feb 27.
- Shubietah A, Awashra A, Milhem F, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk: Insights and Implications. *Crit Pathw Cardiol*. 2025 Sep 1;24(3):e0388. doi: 10.1097/HPC.000000000000388. Epub 2025 Mar 10.
- Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. *Eur Heart J*. 2019 Jun 7;40(22):1778-1786. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
- Jamil Y, Alameddine D, Iskandarani ME, et al. Cardiovascular Outcomes of Uric Acid Lowering Medications: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2024 Dec;26(12):1427-1437. doi: 10.1007/s11886-024-02138-y. Epub 2024 Oct 1.
- Черемушкина Е.В., Елисеев М.С. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). Ожирение и метаболизм. 2022;19(3):348-357. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: effects on bone and articular cartilage (literature review). *Ozhirenie i metabolismm*. 2022;19(3):348-357 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12894>.
- Ye XJ, Tang B, Ma Z, et al. The effects of interleukin-18 on rat articular chondrocytes: a study of mRNA expression and protein synthesis of proinflammatory substances. *Clin Exp Immunol*. 2007 Sep;149(3):553-60. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03447.x. Epub 2007 Jul 10.
- Geng Q, Zhang H, Cui Y, et al. Febuxostat mitigates IL-18-induced inflammatory response and reduction of extracellular matrix gene. *Am J Transl Res*. 2021 Mar 15;13(3):979-987.
- Elsaid KA, Zhang L, Zhao T, et al. Disruption of proteoglycan 4 (PRG4)-CD44 signaling modulates chronic synovitis in conditionally inactivated mice. *Arthritis Res Ther*. 2026 Feb 19;28(1):74. doi: 10.1186/s13075-026-03773-2.
- Elsaid KA, Zhang LX, Zhao T, et al. Proteoglycan 4 (Lubricin) and regulation of xanthine oxidase in synovial macrophage as a mechanism of controlling synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2024 Dec 19;26(1):214.

- doi: 10.1186/s13075-024-03455-x.
17. Amirshahrokhi K. Febuxostat attenuates ulcerative colitis by the inhibition of NF- κ B, proinflammatory cytokines, and oxidative stress in mice. *Int Immunopharmacol*. 2019 Nov;76:105884. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105884. Epub 2019 Sep 6.
18. Abu-Risha SE, El-Mahdy NA, El-Hosiny FT, et al. Anticolitis effect of febuxostat. The imperative role of NLRP-3/Caspase-1/IL-1 pathway via histopathological, immunohistochemical and biochemical approach. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2025 Oct;47(5):611-620. doi: 10.1080/08923973.2025.2542136. Epub 2025 Aug 4.
19. Di Petrillo A, Fais A, Raho N, et al. Xanthine Oxidase-Dependent Activation of NLRP3 Inflammasome in Epithelial Cells Sustains Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2025 Dec 1;31(12):3398-3406. doi: 10.1093/ibd/izaf231.
20. Sung W, Kwon HS, Park Y, et al. Gout and the Prevalence of Dementia: A Nationwide Population-Based Study. *J Alzheimers Dis*. 2023;96(1):343-349. doi: 10.3233/JAD-230468.
21. Yan W, Zhang Y, Hu L, et al. Febuxostat Inhibits MPP⁺-Induced Inflammatory Response Through Inhibiting the JNK/NF- κ B Pathway in Astrocytes. *Neurotox Res*. 2021 Jun;39(3):566-574. doi: 10.1007/s12640-020-00316-8. Epub 2021 Jan 14.
22. Singh JA, Cleveland JD. Comparative effectiveness of allopurinol versus febuxostat for preventing incident dementia in older adults: a propensity-matched analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018 Aug 3;20(1):167. doi: 10.1186/s13075-018-1663-3.
23. Bai Y, Shi H, Zhang Y, et al. Febuxostat attenuates secondary brain injury caused by cerebral hemorrhage through inhibiting inflammatory pathways. *Iran J Basic Med Sci*. 2024;27(6):740-746. doi: 10.22038/IJBMS.2024.74655.16212.
24. Fahmi AN, Shehatou GS, Shebl AM, Salem HA. Febuxostat protects rats against lipopolysaccharide-induced lung inflammation in a dose-dependent manner. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2016 Mar;389(3):269-78. doi: 10.1007/s00210-015-1202-6. Epub 2015 Dec 28.
25. Zaki SM, Hussein GHA, Khalil HMA, Abd Algaleel WA. Febuxostat ameliorates methotrexate-induced lung damage. *Folia Morphol (Warsz)*. 2021;80(2):392-402. doi: 10.5603/FM.a2020.0075. Epub 2020 Jul 9.
26. Kim LH, Kang SM, Whang J, et al. Novel Antibacterial Activity of Febuxostat, an FDA-Approved Antigout Drug against Mycobacterium tuberculosis Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022 Sep 20;66(9):e0076222. doi: 10.1128/aac.00762-22. Epub 2022 Aug 30.
27. Xie D, Choi HK, Dalbeth N, et al. Gout and Excess Risk of Severe SARS-CoV-2 Infection Among Vaccinated Individuals: A General Population Study. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Jan;75(1):122-132. doi: 10.1002/art.42339. Epub 2022 Nov 30.
28. Topless RK, Gaffo A, Stamp LK, et al. Gout and the risk of COVID-19 diagnosis and death in the UK Biobank: a population-based study. *Lancet Rheumatol*. 2022 Apr;4(4):e274-e281. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00401-X. Epub 2022 Jan 28.
29. Garcia-Maturano JS, Torres-Ordaz DE, Mosqueda-Gutierrez M, et al. Gout during the SARS-CoV-2 pandemic: increased flares, urate levels and functional improvement. *Clin Rheumatol*. 2022 Mar;41(3):811-818. doi: 10.1007/s10067-021-05994-z. Epub 2021 Nov 25.
30. Jatuworapruk K, Satpanich P, Robinson PC, Grainger R. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Gout Flare in Patients Hospitalized for PCR-Confirmed COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *J Rheumatol*. 2023 Apr;50(4):556-563. doi: 10.3899/jrheum.220762. Epub 2022 Nov 15.
31. Wang W, Wang SI, Cheng Y, et al. Febuxostat may decrease the incidence of COVID-19 infection among patients with gout: a retrospective cohort study. *Front Pharmacol*. 2025 Oct 29;16:1654173. doi: 10.3389/fphar.2025.1654173.
32. Das M, Habibullah S, Das T, et al. Management of intraocular pressure and inflammation using febuxostat film: in vitro – in vivo correlation. *ADMET DMPK*. 2025 Jan 23;13(2):2601. doi: 10.5599/admet.2601.
33. Nessa N, Kobara M, Toba H, et al. Febuxostat Attenuates the Progression of Periodontitis in Rats. *Pharmacology*. 2021;106(5-6):294-304. doi: 10.1159/000513034. Epub 2021 Mar 18.
34. Abdelzاهر WY, Nassan MA, Ahmed SM, et al. Xanthine Oxidase Inhibitor, Febuxostat Is Effective against 5-Fluorouracil-Induced Parotid Salivary Gland Injury in Rats Via Inhibition of Oxidative Stress, Inflammation and Targeting TRPC1/CHOP Signalling Pathway. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Feb 16;15(2):232. doi: 10.3390/ph15020232.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.03.2026/20.05.2026/23.05.2026

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.

Елисеев М.С. <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Кузьмина Я.И. <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>

Русскоязычная версия индекса активности системной красной волчанки Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)

Шумилова А.А.¹, Чельдиева Ф.А.¹, Шолкина П.А.¹, Нурбаева К.С.¹,
Решетняк Т.М.^{1,2}

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

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

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с выраженной клинико-иммунологической гетерогенностью, что затрудняет объективную оценку ее активности. Целью работы была адаптация и перевод на русский язык индекса активности СКВ Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS). Проведены прямой и обратный перевод, экспертиза текста, протестирована тестовая версия. Итоговый вариант учитывает клинические и лабораторные проявления СКВ и удобен для применения в рутинной практике. Русскоязычная версия SLE-DAS позволит улучшить объективную оценку активности заболевания и повысить качество ведения пациентов.

Ключевые слова: системная красная волчанка; индекс активности; SLE-DAS.

Контакты: Анастасия Александровна Шумилова; dr.anashumilova@gmail.com

Для цитирования: Русскоязычная версия индекса активности системной красной волчанки Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS). Шумилова АА, Чельдиева ФА, Шолкина ПА, Нурбаева КС, Решетняк ТМ. Современная ревматология. 2026;20(3):103–107. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-103-107>

Russian-language version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS)

Shumilova A.A.¹, Cheldieva F.A.¹, Sholkina P.A.¹, Nurbaeva K.S.¹, Reshetnyak T.M.^{1,2}

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

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

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with marked clinical and immunological heterogeneity, which complicates objective assessment of its activity. The objective of this work was to adapt and translate into Russian the SLE activity index, the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS). Forward and back translation were performed, the text was reviewed by experts, and a test version was piloted. The final version accounts for clinical and laboratory manifestations of SLE and is convenient for use in routine practice. The Russian-language version of SLE-DAS will help improve objective assessment of disease activity and enhance the quality of patient management.

Keywords: systemic lupus erythematosus; disease activity index; SLE-DAS.

Contact: Anastasia Aleksandrovna Shumilova; dr.anashumilova@gmail.com

For citation: Shumilova AA, Cheldieva FA, Sholkina PA, Nurbaeva KS, Reshetnyak TM. Russian-language version of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):103–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-103-107>

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений, характеризующееся избыточной продукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра вследствие активации Т-клетками аутореактивных В-лимфоцитов, что приводит к развитию иммуновоспалительного процесса и полиорганному повреждению тканей [1–3]. Клинические варианты СКВ многочисленны и разнообразны – от локализованного поражения кожи или суставов до угрожающей жизни формы с тяжелыми системными проявлениями [2].

Для заболевания типична выраженная клиническая и иммунологическая гетерогенность – не существует двух пациентов с СКВ, полностью схожих по проявлениям. Тече-

ние заболевания во многом непредсказуемо: оно сопровождается чередованием ремиссий и обострений, которые могут приводить к прогрессирующему повреждению и дисфункции органов. Такая вариабельность значительно осложняет оценку и количественное определение активности болезни [4, 5]. Тем не менее остается потребность в практичном, точном и чувствительном к изменениям инструменте для оценки активности СКВ. Он необходим как в рутинной клинической практике для понимания состояния пациента, выбора терапии, разграничения активности болезни от хронического повреждения, инфекции и сопутствующих заболеваний (включая лекарственные неблагоприятные реакции), так и в клинических исследованиях для анализа ответа на лечение. Количественная оценка также является обязательным компонентом при определении низкой активности и ремиссии [6–8].

Существует несколько валидированных индексов активности СКВ, которые могут быть использованы для прогнозирования повреждения и смертности [9]. Наиболее часто применяются: общая оценка врача (Physician Global Assessment, PGA), индекс активности СКВ в модификации 2000 г. (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2K), индекс Группы оценки волчанки на Британских островах (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG) в модификации 2004 г. [10–14]. Каждый из этих индексов имеет ограничения, которые исследователи пытаются преодолеть с помощью новых инструментов.

SLEDAI-2K – один из наиболее распространенных индексов, демонстрирующий валидность, надежность и чувствительность к динамике заболевания. Его преимущества – простота, удобство применения и быстрый подсчет. Основные недостатки – отсутствие ряда значимых проявлений СКВ, невозможность отразить частичное улучшение или ухудшение в пределах органной системы, этот индекс не включает такие клинические проявления, как гемолитическая анемия, желудочно-кишечные симптомы, миелит и пневмонит, кроме того, он имеет фиксированные весовые коэффициенты (например, артрит любой выраженности оценивается в 4 балла, кожная сыпь – в 2, гематологические нарушения – в 1) [11, 15].

PGA – одна из наиболее простых шкал активности, однако она относительно субъективна, представляет собой визуальную аналоговую шкалу (10 см) в диапазоне от 0 до 3 баллов (от отсутствия активности до жизнеугрожающей активности), где увеличение на >0,3 балла (10%) является клинически значимым и требует коррекции терапии [10].

BILAG – наиболее детальный индекс, позволяющий оценивать как распространенные, так и редкие проявления, а также динамику активности. Однако его использование требует больше времени, дополнительных лабораторных данных, отдельного глоссария и алгоритма подсчета, что ограничивает его применение в повседневной практике [12]. Эти сложности стали основанием для разработки его упрощенной версии – Easy-BILAG, – которая отличается более быстрым заполнением и уточненными формулировками клинических признаков, а также содержит сокращенный основной глоссарий, что делает его использование более удобным в рутинной клинической практике [13]. В 2023 г. индекс был переведен на русский язык и адаптирован для российской когорты пациентов [14].

В 2019 г. D. Jesus и соавт. [16] разработали и валидировали новый инструмент для оценки активности СКВ – **счет активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score, SLE-DAS)**. Он был создан с применением множественного линейного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной использовалась PGA. Индекс SLE-DAS включает 17 параметров активности СКВ в разных органных системах и рассчитывается с использованием специфического веса для каждого параметра, полученного на основе формулы линейной регрессии. Для вычисления итогового значения создан официальный бесплатный онлайн-калькулятор (доступен на сайте sle-das.eu), подсчет индекса занимает 1–2 мин, однако он представлен только на английском языке.

В пилотном исследовании было показано, что SLE-DAS хорошо коррелирует с PGA и SLEDAI-2K. Кроме того, использование SLE-DAS как предиктора накопления необратимых повреждений подтвердило его конструктивную валидность [16]. Пороговое изменение в 1,72 балла для SLE-DAS оказалось более чувствительным по сравнению с критерием 4 балла по SLEDAI-2K для выявления клинически значимых колебаний активности заболевания [16].

Категории активности СКВ по индексу SLE-DAS были разработаны на основе данных реальной клинической выборки пациентов и впоследствии прошли валидацию в крупной многоцентровой и многоэтнической когорте, в которую вошли пациенты из двух специализированных центров по ведению СКВ, а также участники пяти клинических исследований, что обеспечило высокую обобщаемость и клиническую значимость полученных результатов [16, 17]:

- ремиссия – SLE-DAS ≤ 2,08;
- низкая активность – 2,08 < SLE-DAS ≤ 7,64;
- умеренная активность – 7,64 < SLE-DAS ≤ 9,90;
- высокая активность – SLE-DAS > 9,90.

Недавно была опубликована валидированная бразильская версия SLE-DAS [18].

Разрешение на адаптацию русскоязычной версии индекса SLE-DAS получено у профессора Luis Sousa Ines. Выполнены прямой и обратный перевод SLE-DAS, экспертиза текста, формирование предварительной версии, тестирование тестовой версии, формирование финальной версии [19]. Для адаптации использована методология ERN ReCONNECT CROSSADAPT [20].

Индекс SLE-DAS включает 17 проявлений СКВ, охватывающих разные системы органов: 13 из них оцениваются дихотомически (наличие/отсутствие), а 4 – как числовые показатели (число припухших суставов – ЧПС – из 28, уровень протеинурии, тромбоцитопения и лейкопения), см. таблицу. Итоговое значение рассчитывается по специальной формуле:

$$\begin{aligned} \text{SLE-DAS} = & 0,366 + 3,132 \times \text{Артрит} + 0,454 \times \text{ЧПС} + 4,408 \times \\ & \text{Кожно-слизистый васкулит} + 3,138 \times \text{Локализованная кожная сыпь} + 3,887 \times \\ & \text{Генерализованная кожная сыпь} + 0,973 \times \text{Алопеция} + 2,769 \times \\ & \text{Язвы слизистых оболочек} + 0,754 \times \text{Гипокомплементемия} + 0,956 \times \\ & \text{Повышение уровня АТ к dsDNA} - 17,584 \times \text{Протеинурия} + 3,811 \times \\ & \text{Протеинурия} \times \text{Показатель протеинурии (мг/сут)} + 26,105 \times \text{Тромбоцитопения} - 5,577 \times \\ & \text{Тромбоцитопения} \times \text{Количество тромбоцитов (<100·10}^9\text{/л)} + 6,118 \times \\ & \text{Лейкопения} - 5,058 \times \text{Лейкопения} \times \text{Количество лейкоцитов (<3·10}^9\text{/л)} + 18 \times \\ & \text{Нейропсихические проявления} + 18 \times \end{aligned}$$

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИНСТРУМЕНТЫ / DIAGNOSTIC TOOLS

Системный васкулит + 18 × Кардиореспираторные проявления + 9 × Миозит + 6 × Серозит + 9 × Гемолитическая анемия,

где артрит, наличие артрита (1 – да, 0 – нет); ЧПС – (1 – да, 0 – нет); кожно-слизистый васкулит, наличие кожно-слизистого васкулита (1 – да, 0 – нет); локализованная кожная сыпь, наличие локализованной кожной сыпи (1 – да, 0 – нет); генерализованная кожная сыпь, наличие генерализованной кожной сыпи (1 – да, 0 – нет); алопеция, наличие алопеции (1 – да, 0 – нет); язвы слизистых оболочек, наличие язв слизистых оболочек (1 – да, 0 – нет); гипокомplementемия, наличие гипокомplementемии (1 – да, 0 – нет); повышение уровня АТ к дсДНК, наличие повышенного уровня АТ к дсДНК (1 – да, 0 – нет); протеинурия >500 мг/сут (1 – да, 0 – нет); протеинурия, наличие протеинурии (мг/сут); тромбоцитопения <100·10⁹/л (1 – да, 0 – нет), количество тромбоцитов ·10⁹/л; лейкопения, лейкопения <3·10⁹/л (1 – да, 0 – нет), количество лейкоцитов ·10⁹/л;

нейропсихические проявления, наличие нейропсихических проявлений (1 – да, 0 – нет); системный васкулит, наличие системного васкулита (1 – да, 0 – нет); кардиореспираторные проявления, наличие кардиореспираторных проявлений (1 – да, 0 – нет); миозит, наличие миозита (1 – да, 0 – нет); серозит, наличие серозита (1 – да, 0 – нет); гемолитическая анемия, наличие гемолитической анемии (1 – да, 0 – нет).

Преимущества SLE-DAS:

- Оценка включает количественные переменные, что делает ее более чувствительной к изменениям.
- Простота в использовании.
- Быстрота.
- Низкая административная нагрузка.
- Позволяет сравнивать пациентов с различными проявлениями заболевания [21].

К недостаткам можно отнести то, что одинаковая оценка может быть связана с поражением разных органов. Индекс

Клинические и лабораторные параметры СКВ, включенные в индекс активности SLE-DAS, оцениваемые при каждом визите пациента
Clinical and laboratory SLE parameters included in the SLE-DAS activity index assessed at each patient visit

Проявления	Описание
1. Артрит	ЧПС при оценке 28 суставов
2. Локализованная кожная сыпь	Поражение кожи по типу острой, подострой и хронической кожной волчанки, включенной в классификационные критерии SLICC, только выше шеи
3. Генерализованная кожная сыпь	Поражение кожи по типу острой, подострой и хронической кожной волчанки, включенной в классификационные критерии SLICC как выше, так и ниже шеи
4. Алопеция	Патологическое, гнездное или диффузное выпадение волос
5. Язвы слизистых оболочек	Изъязвление слизистой оболочки носа и полости рта
6. Системный васкулит	Системный васкулит с поражением сосудов крупного и среднего калибра и волчаночный энтерит
7. Кожно-слизистый васкулит	Любой кожно-слизистый васкулит и волчанка обморожения
8. Нейропсихические проявления	Нейропсихические признаки, включенные в классификационные критерии SLICC для СКВ, в том числе недавний судорожный приступ, психоз, органический мозговой синдром, острая спутанность сознания, изменения сетчатки при СКВ, периферическая невропатия, миелопатия, головная боль при волчанке, нарушение мозгового кровообращения и асептический менингит
9. Кардиореспираторные проявления	Включая синдром сморщенного легкого, интерстициальный пневмонит, диффузное альвеолярное кровоизлияние (геморрагический альвеолит), легочную гипертензию, миокардит, дисфункцию клапанов, эндокардит Либмана–Сакса
10. Серозит	Включая асептический перитонит в дополнение к плевриту и перикардиту
11. Миозит	Проксимальная мышечная боль/слабость с повышением уровня КФК/альдолазы, или изменениями на электромиограмме, или признаки миозита по данным биопсии
12. Протеинурия	Отношение белок/креатинин в моче (мг/г) или суточная протеинурия (мг/сут) >500 мг/г и >500 мг/сут соответственно
13. Гипокомplementемия	Снижение уровня С3 и/или С4 ниже границы нормы, принятой в данной лаборатории
14. Повышение уровня АТ к дсДНК	Повышения уровня АТ к дсДНК выше границы нормы, принятой в данной лаборатории
15. Тромбоцитопения	Количество тромбоцитов (·10 ⁹ /л), <100·10 ⁹ /л
16. Лейкопения	Количество лейкоцитов (·10 ⁹ /л), <3·10 ⁹ /л
17. Гемолитическая анемия	Анемия с положительной пробой Кумбса, повышение уровня ЛДГ в сыворотке крови и снижение концентрации гаптоглобина в сыворотке крови

Примечание. SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) – Международная группа сотрудничающих клиник по системной красной волчанке; КФК – креатинфосфокиназа; АТ к дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

также не учитывает и конституциональные симптомы (лихорадка, похудание, лимфаденопатия) [5, 22].

Оценка активности СКВ остается ключевой задачей как в клинической практике, так и в научных исследованиях. Существующие индексы доказали свою ценность, однако каждый из них имеет ограничения, препятствующие их универсальному применению. В связи с этим разработка индекса SLE-DAS стала значимым шагом вперед: он сочетает в себе чувствительность к динамике заболевания и простоту использования, позволяя более точно оценивать активность заболевания и дифференцировать ее от хронического повреждения [23].

Заключение

Адаптация и перевод индекса SLE-DAS на русский язык открывают возможности для его широкого внедрения в отечественную практику, что позволит стандартизировать оценку активности заболевания, облегчить принятие терапевтических решений и повысить сопоставимость данных международных исследований. Таким образом, использование SLE-DAS может способствовать более корректному ведению пациентов с СКВ и улучшению клинических исходов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA*. 2024 May 7; 331(17):1480. doi:10.1001/jama.2024.2315.
- Elia A, Zucchi D, Silvagni E, et al. Systemic lupus erythematosus: one year in review 2025. *Clin Exp Rheumatol*. 2025 Mar;43(3):397-406. doi: 10.55563/clinexprheumatol/m0pi1k.
- Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412. Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).
- Kaul A, Gordon C, Crow MK, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039. doi:10.1038/nrdp.2016.39.
- Cruciani C, Zen M, Gatto M, et al. Assessment of disease activity and damage in SLE: Are we there yet? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Dec;37(4):101896. doi:10.1016/j.berh.2023.101896.
- van Vollenhoven RF, Bertsias G, Doria A, et al. 2021 DORIS definition of remission in SLE: final recommendations from an international task force. *Lupus Sci Med*. 2021 Nov; 8(1):e000538. doi:10.1136/lupus-2021-000538.
- Franklyn K, Lau CS, Navarra SV, et al. Definition and initial validation of a Lupus Low Disease Activity State (LLDAS). *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1615-21. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207726.
- Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. How can we define low disease activity in systemic lupus erythematosus? *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Jun;48(6):1035-40. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.10.013.
- Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Oct;19(5):685-708. doi:10.1016/j.berh.2005.03.010.
- Aranow C. A pilot study to determine the optimal timing of the Physician Global Assessment (PGA) in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Res*. 2015 Dec 30;63(1-3):167-9. doi:10.1007/s12026-015-8712-7.
- Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Isenberg DA, Rahman A, Allen E, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Jul; 44(7):902-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh624.
- Carter LM, Gordon C, Yee CS, et al. Easy-BILAG: a new tool for simplified recording of SLE disease activity using BILAG-2004 index. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):4006-4015. doi: 10.1093/rheumatology/keab883.
- Шумилова АА, Чельдиева ФА, Нурбаева КС и др. Адаптация русскоязычной версии индекса активности системной красной волчанки EASY-BILAG. Современная ревматология. 2023;17(5):107-111. Shumilova AA, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, et al. Adaptation of the Russian version of the activity index of systemic lupus erythematosus EASY-BILAG. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):107-111. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2023-5-107-111.
- Jesus D, Rodrigues M, Matos A, et al. Performance of SLEDAI-2K to detect a clinically meaningful change in SLE disease activity: a 36-month prospective cohort study of 334 patients. *Lupus*. 2019 Apr 21;28(5):607-12. doi:10.1177/0961203319836717.
- Jesus D, Larosa M, Henriques C, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2021 Dec;80(12):1568-74. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220363.
- Jesus D, Matos A, Henriques C, et al. SLE-DAS enables an accurate definition of severe lupus disease activity: derivation and validation in a post hoc study of anifrolumab phase II and III studies. *Lupus Sci Med*. 2025 Jan 16;12(1):e001499. doi:10.1136/lupus-2025-001499.
- Mata-Machado CM, Lanna CCD, Garrido JC, et al. Validation of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) in Brazilian SLE patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Nov 1;64(11):5811-5817. doi: 10.1093/rheumatology/keaf366.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Dec; 25(24):3186-91. doi:10.1097/00007632-200012150-00014.
- Arnaud L, Sander O, Rednic S, et al. European Reference Network (ERN) ReCONNET methodology for the cross-cultural adaptation of instruments for research and care in the context of rare connective tissue diseases (CROSSADAPT). *Orphanet J Rare Dis*. 2025 May 15;20(1):230. doi:10.1186/s13023-025-03674-8.
- Koo M, Lu MC. Performance of a New Instrument for the Measurement of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity: The SLE-DAS. *Medicina (B Aires)*. 2023 Nov 29;59(12):2097. doi:10.3390/medicina59122097.
- Inks LS, Fredi M, Jesus D, et al. What is the best instrument to measure disease activity in SLE? – SLE-DAS vs Easy BILAG. *Autoimmun Rev*. 2024 Jan;23(1):103428. doi:10.1016/j.autrev.2023.103428.
- Suszek D, Dubaj M, Bigosinski K, et al. Usefulness in daily practice of the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 scale and the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score index for assessing the activity of systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*. 2024;62(3):187-195. doi: 10.5114/reum.2024.141291.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.09.2025/10.04.2026/14.04.2026

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной 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 study was conducted as part of a research project, state assignment РК 125020501434-1.

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

Шумилова А.А. <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

Чельдиева Ф.А. <https://orcid.org/0000-0001-5217-4932>

Шолкина П.А. <https://orcid.org/0009-0002-0634-5627>

Нурбаева К.С. <https://orcid.org/0000-0001-6685-7670>

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

Российский междисциплинарный консенсус по определениям «сложный для ведения» и «трудно поддающийся лечению» псориатический артрит/псориаз и ведению этих пациентов

Лиля А.М.^{1,2}, Коротаяева Т.В.¹, Круглова Л.С.³, Логинова Е.Ю.¹, Корсакова Ю.Л.¹,
Губарь Е.Е.¹, Патрикеева И.М.⁴, Шестерня П.А.⁵, Мутовина З.Ю.⁶, Загребнева А.И.⁶,
Виноградова И.Б.⁷, Самигуллина Р.Р.⁸, Якупова С.П.⁹, Паневин Т.С.¹,
Хайрутдинов В.Р.¹⁰, Бакулев А.Л.^{3,11}, Переверзина Н.О.¹², Шатохина Е.А.^{3,13},
Мурашкин Н.Н.^{3,14}, Хотко А.А.¹⁵, Руднева Н.С.¹⁶, Владимирова И.С.¹⁰,
Сидоренко О.А.¹⁷, Сергеева И.Г.¹⁸, Винник Ю.Ю.⁵, Городничев П.В.¹⁹,
Хисматуллина З.Р.²⁰

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва; ⁴ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ⁵ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск; ⁶ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ⁷ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁸ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ¹⁰ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург; ¹¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ¹²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России», Москва; ¹³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» обособленное подразделение Медицинский научно-образовательный центр МГУ (Университетская клиника МГУ), Москва; ¹⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва; ¹⁵ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ¹⁶ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула; ¹⁷ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ¹⁸ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск; ¹⁹Нижегородский филиал ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России, Нижний Новгород;

²⁰ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ³Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А; ⁴Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ⁵Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1; ⁶Россия, 123182, Москва, Пехотная ул., 3; ⁷Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ⁸Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41; ⁹Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; ¹⁰Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ¹¹Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112; ¹²Россия, 123182, Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2; ¹³Россия, 119234, Москва, Ломоносовский просп., 27, корп. 10; ¹⁴Россия, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1; ¹⁵Россия, 350020, Краснодар, ул. Рашиповская, 179, корп. 1; ¹⁶Россия, 300012, Тула, просп. Ленина, 92; ¹⁷Россия, 344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29; ¹⁸Россия, 630090, Новосибирск, ул. Пирогова, 1; ¹⁹Россия, 603950, Нижний Новгород, ул. Ковалихинская, 49Г; ²⁰Россия, 450008, Уфа, ул. Ленина, 3

Представлены результаты Российского междисциплинарного консенсуса по определениям «сложный для ведения» и «трудно поддающийся лечению» псориатический артрит/псориаз. В голосовании Дельфийским методом приняли участие эксперты-ревматологи и дерматовенерологи.

Ключевые слова: псориаз; псориатический артрит; сложный для ведения; трудно поддающийся лечению.

Контакты: Татьяна Викторовна Коротаева; tatianakorotaeva@googlemail.com

Для цитирования: Лила АМ, Коротаева ТВ, Круглова ЛС, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Патрикеева ИМ, Шестерня ПА, Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Виноградова ИБ, Самигуллина РР, Якупова СП, Паневин ТС, Хайрутдинов ВР, Бакулев АЛ, Переверзина НО, Шатохина ЕА, Мурашкин НН, Хотко АА, Руднева НС, Владимировна ИС, Сидоренко ОА, Сергеева ИГ, Винник ЮЮ, Городничев ПВ, Хисматуллина ЗР. Российский междисциплинарный консенсус по определениям «сложный для ведения» и «трудно поддающийся лечению» псориатический артрит/псориаз и ведению этих пациентов. Современная ревматология. 2026;20(3):108–119. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-108-119>

Russian interdisciplinary consensus on the definitions of “difficult-to-manage” and “difficult-to-treat” psoriatic arthritis/psoriasis and the management of these patients

Lila A.M.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹, Kruglova L.S.³, Loginova E.Yu.¹, Korsakova Yu.L.¹, Gubar E.E.¹, Patrikeeva I.M.⁴, Shesternya P.A.⁵, Mutovina Z.Yu.⁶, Zagrebneva A.I.⁶, Vinogradova I.B.⁷, Samigullina R.R.⁸, Yakupova S.P.⁹, Panevin T.S.¹, Khairutdinov V.R.¹⁰, Bakulev A.L.^{3,11}, Pereverzina N.O.¹², Shatokhina E.A.^{3,13}, Murashkin N.N.^{3,14}, Khotko A.A.¹⁵, Rudneva N.S.¹⁶, Vladimirova I.S.¹⁰, Sidorenko O.A.¹⁷, Sergeeva I.G.¹⁸, Vinnik Yu. Yu.⁵, Gorodnichev P.V.¹⁹, Khismatullina Z.R.²⁰

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow; ⁴Regional Clinical Hospital №1, Tyumen; ⁵Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk; ⁶Moscow Clinical Scientific Center, Hospital №52, Moscow Healthcare Department, Moscow; ⁷Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk;

⁸I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

⁹Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ¹⁰S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg; ¹¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ¹²National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, FMBA of Russia, Moscow; ¹³Lomonosov Moscow State University Medical Research and Education Center (MSU University Clinic), Moscow; ¹⁴National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia, Moscow;

¹⁵Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Ministry of Health of Krasnodar Krai, Krasnodar; ¹⁶Tula State University, Tula; ¹⁷Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don; ¹⁸Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk; ¹⁹Nizhny Novgorod Branch of the State Scientific Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod; ²⁰Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa

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

³19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia; ⁴55, Kotovskogo Street, Tyumen 625023, Russia; ⁵1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk 660022, Russia; ⁶3, Pekhotnaya Street, Moscow 123182, Russia; ⁷7, Tretyego Internatsionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; ⁸41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; ⁹49, Butlerova Street, Kazan 420012, Russia; ¹⁰6, Academician Lebedeva Street, Saint Petersburg 194044, Russia; ¹¹112, Bolshaya Kazachya Street, Saratov 410012, Russia; ¹²30, Volokolamskoe Shosse, Build. 2, Moscow 123182, Russia; ¹³27, Lomonosovsky Prospekt, Build. 10, Moscow 119234, Russia; ¹⁴2, Lomonosovsky Prospekt, Build. 1, Moscow 119991, Russia; ¹⁵179, Rashpilevskaya Street, Build. 1, Krasnodar 350020, Russia;

¹⁶92, Lenina Avenue, Tula 300012, Russia; ¹⁷29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

¹⁸1, Pirogova Street, Novosibirsk 630090, Russia; ¹⁹49G, Kovalikhinskaya Street, Nizhny Novgorod 603950, Russia; ²⁰3, Lenina Street, Ufa 450008, Russia

The results of the Russian interdisciplinary consensus on the definitions of “difficult-to-manage” and “difficult-to-treat” psoriatic arthritis/psoriasis are presented. Rheumatology and dermatovenerology experts participated in a Delphi-method voting process.

Keywords: psoriasis; psoriatic arthritis; difficult-to-manage; difficult-to-treat.

Contact: Tatyana Viktorovna Korotaeva; tatianakorotaeva@googlegmail.com

For citation: Lila AM, Korotaeva TV, Kruglova LS, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Patrikeeva IM, Shesternya PA, Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Vinogradova IB, Samigullina RR, Yakupova SP, Panevin TS, Khairutdinov VR, Bakulev AL, Pereverzina NO, Shatokhina EA, Murashkin NN, Khotko AA, Rudneva NS, Vladimirova IS, Sidorenko OA, Sergeeva IG, Vinnik YuYu, Gorodnichev PV, Khismatullina ZR. Russian interdisciplinary consensus on the definitions of “difficult-to-manage” and “difficult-to-treat” psoriatic arthritis/psoriasis and the management of these patients. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(3):108–119 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-3-108-119>

Псориаз (ПсО) – хроническое иммуноассоциированное полиэтиологическое заболевание, характеризующееся гиперпролиферацией и нарушением дифференцировки кератиноцитов. ПсО относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи и поражает около 125 млн человек во всем мире, или 1–2% населения планеты. По данным официальной статистики, в Российской Федерации распространенность ПсО в 2023 г. составила 257,7 случая на 100 тыс. населения [1]. У трети пациентов с ПсО развивается псориазический артрит (ПсА) – хроническое иммуновоспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое относится к группе спондилоартритов [2].

ПсО и ПсА рассматривают как Т-клеточно-опосредованные заболевания, при которых происходит активация клеточного иммунитета с последующей гиперпродукцией ключевых про- и противовоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, ИЛ12/23, ИЛ17, хемокинов [3]. Поражение кожи и опорно-двигательной системы в сочетании с широким спектром сопутствующей патологии негативно влияет на функциональную активность, трудоспособность и социальную адаптацию пациентов [4].

Цель лечения ПсА – достижение ремиссии и/или низкой/минимальной активности болезни (НАБ/МАБ) по дерматологическому индексу качества жизни – КЖ (Dermatology Life Quality Index, DAPSA), минимальной выраженности энтезита, спондилита, дактилита, ПсО гладкой кожи и ногтей, улучшение качества жизни (КЖ), замедление/предупреждение рентгенологического прогрессирования изменений суставов. Коморбидная патология, особенно кардиометаболического профиля, повышает активность ПсО и ПсА, снижает шанс на достижение ремиссии, НАБ/МАБ и 90% улучшения индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index, PASI), что следует учитывать при выборе терапии [5–7].

Для лечения ПсА применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); внутри- или околосуставное введение глюкокортикоидов (ГК); синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП): метотрексат (МТ), лефлуномид (ЛЕФ), сульфасалазин (СУЛЬФ), циклоспорин А (ЦСА); таргетные сБПВП (тсБПВП): ингибиторы (и) фосфодиэстеразы 4 (иФДЭ4) – апремиласт (АПР) и Янус-киназа (иЯК) – тофацитиниб (ТОФА) и упадацитиниб (УПА); генно-инженерные биологические препараты (ГИБП): иФНО α – адалимумаб (АДА), голимумаб (ГЛМ), инфликсимаб (ИНФ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП), этанерцепт (ЭТЦ); иИЛ12/23 – устекинумаб (УСТ); иИЛ17А – секукинумаб (СЕК), натакимаб (НТК), иксекизумаб (ИКСЕ); иИЛ23 – гуселькумаб (ГУС) и рисанкизумаб (РИС).

Лечение ПсО, кроме местных лекарственных средств, фототерапии, МТ и ЦСА, включает использование тсБПВП

(АПР, ТОФА) и ГИБП – иФНО α (АДА, ИНФ, ЦЗП, ЭТЦ), иИЛ17 (СЕК, НТК, ИКСЕ), иИЛ12/23 (УСТ), иИЛ23 (ГУС, РИС) [8].

Ключевой стратегией терапии ПсА является «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T), которое предполагает строгий контроль за достигнутыми результатами и коррекцию терапии в случае недостижения НАБ/МАБ или ремиссии в течение 3–6 мес. В соответствии с этой стратегией цель терапии ПсО – улучшение PASI на 90% (PASI 90) по сравнению с началом терапии или PASI ≤ 3 . Достижение цели лечения означает, что ПсО оказывает минимальное негативное влияние на КЖ пациента, что соответствует показателю DLQI ≤ 3 . При недостижении цели терапии в течение 3–4 мес лечение следует изменить [9].

Несмотря на применение в клинической практике широкого спектра ГИБП/тсБПВП, целей терапии удается достичь не у всех пациентов с ПсА/ПсО. Так, по данным объединенного анализа эффективности рандомизированных клинических исследований (РКИ) различных ГИБП и тсБПВП ТОФА, только у 40,9% пациентов с ПсО отмечается ответ PASI 75 к концу наблюдения, а через 6 мес после прекращения лечения у 30–60% больных диагностируется обострение ПсО [10]. Результаты РКИ с применением ГИБП для лечения ПсА показывают, что 20% улучшение по критериям ACR (American College of Rheumatology) регистрируется у 58–65% пациентов, а достижение МАБ – у 38% [11].

В последние годы в ревматологии активно разрабатывается концепция «трудного для лечения» (Difficult-to-Treat, D2T) и «сложного для ведения» (Complex-to-Manage, C2M) ПсА.

Анализ сообщений авторитетных международных экспертных сообществ GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) показывает, что в окончательной редакции эксперты GRAPPA сохраняют термин C2M-ПсА, а вместо термина D2T-ПсА вводят определение «рефрактерный к лечению» (Treatment-Refractory, TR) ПсА [12, 13]. Подчеркивается, что статус C2M-ПсА выходит за рамки «чистой» резистентности и определяется как воспаление, сохраняющееся несмотря на лечение как минимум одним ГИБП или тсБПВП.

TR-ПсА определяется как:

- отсутствие ответа на ≥ 3 варианта терапии, включая ≥ 2 ГИБП с разными механизмами действия/ тсБПВП;
- лечение, которое по мнению врача и пациента, признается проблематичным;
- наличие объективных признаков персистирующего воспаления, подтвержденного при визуализации (УЗИ/магнитно-резонансная томография, МРТ) [12].

Эксперты EULAR предлагают использовать термины «трудный для ведения» («Difficult-to-Manage», D2M) ПсА и «реф-

рактерный к лечению» (TR) ПсА, в рамках которого влияние коморбидности на ответ на терапию не учитывается [13].

Следует отметить, что вопросы оценки и терминологии аналогичных фенотипов ПсО находятся в стадии обсуждения. Используется термин «трудно поддающийся лечению», но в основном применительно к определенным локализациям ПсО («проблемные локализации») [14, 15].

По мере внедрения в клиническую практику таргетных препаратов для лечения ПсО увеличивается количество пациентов с ускользанием терапевтического ответа ввиду первичной неэффективности или приобретенной резистентности к терапии. Таких больных некоторые авторы определяют как «пациентов с множественной неэффективностью» [16, 17]. Консенсуса по этому определению пока не достигнуто, поскольку термин применим к пациентам, которые принимали ≥ 2 или ≥ 4 ГИБП [17–19].

В соответствии с международными и российскими клиническими рекомендациями диагностика и ведение пациентов ПсА и ПсО должны осуществляться на основании междисциплинарного подхода [9, 20]. При этом отсутствие единой согласованной терминологии приводит к расхождениям в оценке результатов лечения ПсА/ПсО с использованием различных алгоритмов, что, в свою очередь, может снижать качество оказания медицинской помощи пациентам.

Для выработки согласованных определений «сложный для ведения» и «трудный для лечения» ПсА/ПсО и стандартизации тактики ведения этих пациентов в клинической практике была создана Междисциплинарная рабочая группа, в которую вошли ведущие эксперты в области дерматовенерологии и ревматологии, имеющие клинический и научный опыт в данных областях медицины.

Предварительно был проведен анализ и поиск литературы в базах данных MEDLINE, Cochrane Library, SCOPUS, PubMed и e-Library с использованием ключевых терминов на английском и русском языках соответственно: «псориаз», «псориагический артрит», «complex-to-manage», «difficult-to-treat». Также проведен ручной поиск в пристатейных списках литературы по потенциально подходящим публикациям и проанализированы сообщения об исследованиях по соответствующим темам. В итоге при выработке Российского меж-

дисциплинарного консенсуса использованы материалы российских и зарубежных рекомендаций по диагностике и лечению ПсО и ПсА, сведения о результатах РКИ, данные метаанализов и систематических обзоров.

Положения для голосования с литературными справками были объединены в общий документ, который был разослан всем экспертам консенсуса для ознакомления и внесения правок перед первым этапом электронного онлайн-голосования. Полученные результаты голосования экспертов были обработаны и сформированы положения для второго этапа голосования.

В голосовании участвовали 25 экспертов: 13 дерматовенерологов и 12 ревматологов. Все приглашенные эксперты имеют ученую степень, глубокие знания в области диагностики и лечения ПсО/ПсА (опыт диагностики и лечения ПсО/ПсА ГИБП более 5 лет, публикации на данную тему в ведущих рецензируемых отечественных научных журналах, опыт участия в РКИ, посвященных оценке эффективности различных ГИБП).

Голосование проведено методом рассылки бланков для голосования членам экспертной комиссии в июле 2025 г. (первый этап) и августе 2025 г. (второй этап) согласно Дельфийской системе с использованием 6-балльной шкалы Ликерта, имеющей следующие градации: 1 – полностью согласен (A+); 2 – согласен, но имеются незначительные замечания (A); 3 – согласен, но имеются значительные замечания (A-); 4 – не согласен и имеются значительные замечания (D-); 5 – не согласен, но имеются незначительные замечания (D); 6 – категорически не согласен (D+). Консенсус считался достигнутым при согласии с положением (A+; A; A-) более 2/3 экспертов (свыше 70%).

Итоговый документ сформулирован с учетом всех замечаний и единогласно одобрен членами экспертного совета.

Голосование с участием экспертов-дерматовенерологов было проведено в два этапа, при голосовании экспертов-ревматологов консенсуса удалось достичь уже на первом этапе голосования. После двух этапов голосования коллективом авторов сформулированы итоговые положения консенсуса в отношении терминов «сложный для ведения» и «трудный для лечения» ПсА/ПсО и ведению таких пациентов.

Раздел I. Определения

Дерматовенерологи

Ревматологи

Положение 1

«Сложный для ведения» (С2М) ПсО – гетерогенная группа пациентов, которые не отвечают* на лечение 1 препаратом стандартной системной терапии (MT, ацитретин, циклоспорин), фототерапию (ПУВА-терапия – сочетанное применение длинноволнового УФ-облучения: Psoralen plus UVA 320–400 нм с фотосенсибилизаторами), УФ-излучением (311 нм-терапия), селективными иммунодепрессантами (ИФДЭ4, ИАК), ИФНО α , ИЛ17А, ИЛ12/23, ИЛ23), проводимое в соответствии с клиническими рекомендациями** в терапевтических дозах с достаточной для оценки эффективности длительностью.

*Отсутствие ответа на терапию означает, что не достигнуто PASI 75.

**Российские клинические рекомендации – Псориаз. Минздрав России, 2023.

Уровень согласия:

A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 1

«Сложный для ведения» (С2М) ПсА – широкая гетерогенная группа пациентов, которые не отвечают* на лечение 1 ГИБП/тсБВПВП, проводимое в соответствии с общепринятыми рекомендациями** в терапевтических дозах с достаточной для оценки эффективности длительностью и имеют признаки сохраняющегося воспаления в одном из клинических доменов ПсА (артрит, энтезит, дактилит, спондилит, ПсО гладкой кожи и ногтей). Возможные причины: наличие коморбидности и перекрестных заболеваний, которые могут оказывать значимое влияние на активность ПсА, поддерживая воспаление и усиливая боль, снижать КЖ, а также трудности, связанные с проведением и организацией лечения (немедицинские причины – административные, низкая приверженность лечению, противопоказания, неблагоприятные реакции).

*Отсутствие ответа на терапию – это недостижение ремиссии/низкой активности по DAPSA, и/или BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) / ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), и/или MAB, и/или сохранение/обострение/появление тяжелого ПсО гладкой кожи и/или ногтей.

***Международные рекомендации GRAPPA/EULAR, Российские клинические рекомендации – Псориаз артропатический. Псориаз артропатический артрит. Минздрав России, 2024.*

Уровень согласия: A+ – 75,0%; A – 16,7%; A- – 8,3%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. В ходе голосования отдельными экспертами-ревматологами высказывалось мнение, что сложными для ведения следует считать пациентов с ПсА, не отвечающих на 2 ГИБП, а также имеющих высокий индекс коморбидности, перекрестные заболевания, тяжелое поражение кожи и ногтей

Положение 2

«Трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсО – гетерогенная группа, включающая пациентов с особыми локализациями ПсО (волосистая часть головы, площадь псориазического поражения >50%, инверсные формы, ладонно-подошвенный ПсО, псориазическая ониходистрофия – Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI >30 баллов); сочетанием ПсО с активным ПсА, коморбидной патологией (метаболические, психоэмоциональные нарушения, сердечно-сосудистая патология); ремиссией <3 мес после любого вида системной иммуносупрессивной терапии, фототерапии.

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 2

«Трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсА – подгруппа «сложных для ведения» (С2М) пациентов, которые не отвечают* на терапию ≥ 2 ГИБП/тсБПВП с различным механизмом действия после неэффективности предшествующей терапии, проведенной стандартными методами в соответствии с общепринятыми рекомендациями** в терапевтических дозах с достаточной для оценки эффективности длительностью и при наличии объективных доказательств сохраняющейся активности артрита, энтезита, дактилита, спондилита, ПсО гладкой кожи и ногтей; при подтверждении активного аксиального поражения по данным МРТ; подтверждении активного воспаления в суставах и энтезисах по данным УЗИ высокого разрешения; сохранении лабораторных признаков воспаления (повышение СОЭ и/или уровня СРБ, воспалительный характер синовиальной жидкости) и при этом лечение признаков и/или симптомов заболевания воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичное (см. Положение 4).

**Отсутствие ответа на терапию – недостижение ремиссии/НАБ по DAPSA, и/или BASDAI/ASDAS, и/или МАБ, и/или сохранение/обострение/появление тяжелого ПсО гладкой кожи и/или ногтей.*

***Международные рекомендации GRAPPA/EULAR, Российские клинические рекомендации – Псориаз артропатический. Псориаз артропатический артрит. Минздрав России, 2024.*

Уровень согласия: A+ – 83,3%; A – 16,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. В ходе голосования отдельными экспертами-ревматологами высказывалось мнение о необходимости исключения из определения восприятия пациентом или ревматологом симптомов заболевания как проблематичных, поскольку это больше относится к определению сложного для ведения пациента с ПсА. Однако такая точка зрения не повлияла на общий результат голосования

Положение 3

«Сложный для ведения» (С2М) ПсО выходит за рамки исключительно внутренней (истинной) резистентности и включает такие факторы, как коморбидные заболевания (в первую очередь метаболические нарушения, депрессия, заболевания гепатобилиарной и сердечно-сосудистой системы); перекрестная патология (иммуновоспалительные заболевания) и трудности, связанные с лечением (низкая приверженность, доступ к терапии, противопоказания или плохая переносимость). Эти факторы могут значительно ухудшать КЖ и усложнять ведение пациента, по мнению как врача, так и больного.

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 3

«Сложный для ведения» (С2М) ПсА включает такие факторы, как сопутствующие заболевания (в первую очередь депрессия, ожирение, усталость, фибромиалгия, хроническая боль); перекрестная патология (остеоартрит, подагра, пирофосфатная артропатия, другие иммуновоспалительные заболевания) и трудности, связанные с лечением (низкая приверженность, доступ к терапии, противопоказания или плохая переносимость). Эти факторы могут значительно ухудшать КЖ и усложнять ведение пациента, по мнению как врача, так и больного.

Уровень согласия: A+ – 83,3%; A – 16,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 4

«Трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсО – более специфическая подгруппа пациентов, характеризующаяся объективными признаками сохраняющихся высыпаний на фоне многочисленных безуспешных попыток лечения и наличием симптомов, которые как врач, так и пациент считают значимыми.*

**Лечение признаков и/или симптомов заболевания воспринимается дерматовенерологом и/или пациентом как значимое в случае:*

Положение 4

«Трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсА – более специфическая подгруппа пациентов, характеризующаяся объективными признаками воспаления, сохраняющегося на фоне многочисленных безуспешных попыток лечения, и наличием симптомов, которые как врач, так и пациент считают проблематичными.*

**Лечение признаков и/или симптомов заболевания воспринимается ревматологом и/или пациентом как проблематичное в случае:*

– наличия «трудно поддающегося лечению» (D2T) ПсА;
 – первичной неэффективности лечения при отсутствии указанных коморбидных или сопутствующих заболеваний;
 – вторичной многочисленной неэффективности лечения (потеря эффективности на фоне системной стандартной терапии, фототерапии, применения селективных иммунодепрессантов);
 – наличия коморбидных и сопутствующих заболеваний, поддерживающих воспаление (ожирение, метаболический синдром, жировое поражение печени, сердечно-сосудистые заболевания, курение).

Уровень согласия: А+ – 83,3%; А – 0; А- – 0%; D- – 0%; D – 7,7%; D+ – 0%

– подозрения на внутреннюю (истинную) резистентность к лечению при отсутствии указанных сопутствующих или перекрестных заболеваний;
 – наличия сопутствующих заболеваний, поддерживающих воспаление, включая ожирение, метаболический синдром, жировое поражение печени, сердечно-сосудистые заболевания, курение;
 – наличия сопутствующих заболеваний, которые усиливают боль и инвалидизацию (фибромиалгия, депрессия, тревожность, остеоартрит);
 – наличия перекрестных иммуновоспалительных заболеваний (системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника и др.).

Уровень согласия: А+ – 75,0%; А – 8,3%; А- – 16,7%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. В ходе голосования отдельными экспертами-ревматологами высказывалось иное мнение в отношении терминов, указанных в положении, однако это не повлияло на общий результат голосования

Раздел II. Тактика ведения пациента с ПсО и ПсА

Дерматовенерологи

Ревматологи

Положение 1

Как наличие статуса «трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсО повлияет на алгоритм ведения пациента:

– при наличии ПсА, заболеваний сердечно-сосудистой, эндокринной, гепатобилиарной систем, а также нарушений углеводного и липидного обмена необходим междисциплинарный подход с привлечением специалистов соответствующего профиля для стабилизации течения коморбидных заболеваний;
 – при наличии признаков ПсА необходимо ведение пациента совместно с ревматологом;
 – при наличии сопутствующих онкологических заболеваний необходимо ведение пациента совместно с онкологом;
 – при подозрении на наличие психоэмоциональных нарушений или выявления их неспецифических проявлений (усталость, тревожность, нарушения сна, аппетита, социальная дезадаптация) необходима консультация психиатра;
 – при наличии у пациента вирусных гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции необходимо консультирование и наблюдение инфекциониста с целью достижения минимальной вирусной нагрузки, а также для согласования возможности применения иммуносупрессивной терапии;
 – при наличии у пациента латентной туберкулезной инфекции необходима консультация фтизиатра для назначения системной иммуносупрессивной терапии, а также для выявления отсутствия противопоказаний к применению системной терапии.

Уровень согласия: А+ – 100%; А – 0; А- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 1

Как наличие статуса «сложный для ведения» (С2М) ПсА повлияет на алгоритм ведения пациента (междисциплинарное ведение, особенности маршрутизации, дополнительные исследования и т. д.):

– при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также ожирения и нарушений углеводного обмена необходим междисциплинарный подход с привлечением специалистов соответствующего профиля (кардиолог, эндокринолог) для стабилизации течения сопутствующих заболеваний;
 – при наличии сопутствующих онкологических заболеваний необходимо ведение пациента совместно с онкологом;
 – при наличии признаков сопутствующей фибромиалгии, хронической боли необходимо ведение пациента совместно с неврологом для коррекции указанных симптомов;
 – при подозрении на наличие расстройств аффективного спектра (тревожные, депрессивные, биполярные) или выявлении их неспецифических проявлений (усталость, боль, нарушения сна, аппетита, социальная дезадаптация) необходима консультация психиатра;
 – при выявлении у пациента вирусных гепатитов В и С, а также ВИЧ-инфекции, необходимо консультирование и наблюдение инфекциониста для достижения минимальной вирусной нагрузки, а также согласования возможности применения противоревматической терапии;
 – при наличии латентной туберкулезной инфекции необходима консультация фтизиатра для назначения терапии и определения отсутствия противопоказаний к применению противоревматической терапии;
 – при наличии преимущественного псориазического поражения гладкой кожи и ногтей, а также при необходимости дифференциальной диагностики заболеваний кожи проводится консультация дерматовенеролога.

Уровень согласия: А+ – 83,3%; А – 16,7%; А- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. Отдельными экспертами подчеркнута необходимость консультации психотерапевта на этапе установления диагноза и принятия решения о терапии

Положение 2

При наличии статуса «сложный для ведения» (С2М) и «трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсО следует широко внедрять стратегию раннего назначения ГИБП, придерживаться принципов стратегии «Лечение до достижения цели» (Т2Т)* с адекватной оценкой его результатов в соответствии с общепринятыми рекомендациями**, своевременно выявлять и корректировать ПсА, коморбидные и сопутствующие заболевания, обуславливающие усиление активности, повышение частоты рецидивов кожного процесса, ухудшение

Положение 2

Для предупреждения формирования статуса «сложный для ведения» (С2М) и «трудно поддающийся лечению» (D2T) ПсА следует широко внедрять раннюю и точную диагностику ПсА у больных ПсО, при ведении пациентов придерживаться принципов стратегии «Лечение до достижения цели» (Т2Т)* с адекватной оценкой активности заболевания и результатов терапии, способствовать раннему назначению всех доступных вариантов лечения (НПВП, сБПВП, тсБПВП и ГИБП) в соответствии с общепринятыми рекоменда-

результатов лечения, затруднение при выборе терапии и необходимость привлечения врачей смежных специальностей.

**Цель терапии ПсО – достижение критерия PASI 75/90/100.*

***В соответствии с действующими Российскими клиническими рекомендациями – Псориаз. Минздрав России, 2023.*

Уровень согласия: A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

циями**, своевременно выявлять и корректировать сопутствующие заболевания, обуславливающие усиление активности, хронизацию боли, ухудшение результатов лечения, затруднения при выборе терапии, необходимость привлечения врачей смежных специальностей.

**Цель терапии ПсА – достижение ремиссии/НАБ по DAPSA, и/или BASDAI/ASDAS, и/или МАБ, и/или PASI 75/90.*

***В соответствии с действующими рекомендациями GRAPPA, GRAPPA/EULAR; Российскими клиническими рекомендациями – Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Минздрав России, 2024.*

Уровень согласия: A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 3

Выбор ГИБП для пациента с ПсО должен основываться на оценке активности каждого клинического фенотипа заболевания (бляшечный, инверсный ПсО, псориатическая ониходистрофия) и доменов ПсА (периферический артрит, дактилит, спондилит, энтезит) с помощью стандартных индексов* и с учетом коморбидности.

**PASI, ppPASI (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index), PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), NAPSI, DLQI, DAPSA/ BASDAI/ASDAS.*

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 3

Выбор ГИБП для пациента с ПсА должен основываться на оценке активности каждого клинического фенотипа заболевания (периферический артрит, дактилит, спондилит, энтезит, ПсО гладкой кожи и ногтей) с помощью стандартных индексов* и с учетом коморбидности.

**DAPSA/BASDAI/ASDAS и/или PASI/BSA (Body Surface Area).*

Уровень согласия: A+ – 75%; A – 25%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Комментарии. Отдельные эксперты считают необходимым при выборе ГИБП учитывать наличие дактилита и вовлеченность энтезисов, а также мнение пациента о том, поражение каких структур имеет для него наибольшую значимость в клинической картине заболевания

Положение 4

При отсутствии или недостаточном ответе на рекомендованные методы лечения ПсА* в адекватной дозе и в течение достаточного времени необходимо пересмотреть диагноз и оценить наличие сопутствующих заболеваний или других факторов, обуславливающих отсутствие терапевтического ответа.

**В соответствии с действующими рекомендациями GRAPPA, GRAPPA/EULAR; Российскими клиническими рекомендациями – Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Минздрав России, 2024.*

Уровень согласия: A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Раздел III. Особенности ведения пациентов с ПсО и ПсА в сочетании с коморбидными заболеваниями

Дерматовенерологи

Положение 1

Наличие коморбидной патологии у больных ПсО часто ассоциируется с более тяжелым течением заболевания и снижением выживаемости терапии ГИБП.

Уровень согласия: A+ – 84,6%; A – 15,4%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Ревматологи

Положение 1

Наличие коморбидной патологии кардиометаболического профиля и депрессии у больных ПсА ассоциируется с более высокой активностью заболевания и снижением выживаемости терапии ГИБП.

Уровень согласия: A+ – 58,3%; A – 33,3%; A- – 8,3%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Комментарии. Отдельными экспертами подчеркивается, что депрессия и фибромиалгия могут быть связаны с искусственно завышенными показателями активности заболевания

Положение 2

Наличие ожирения связано с риском развития инсулинорезистентности, сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического ассоциированной жировой болезни печени, повышением уровня воспаления при ПсА/ПсО и снижением эффективности и выживаемости терапии ГИБП.

Уровень согласия: A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. В связи с тем, что жировая ткань секретирует собственные провоспалительные цитокины (ФНО α , ИЛ6, лептин, ИЛ17, ИЛ23), ожирение ассоциируется с более высокой активностью ПсО и ПсА, снижает шансы достижения ремиссии/МАБ, выживаемость терапии ГИБП, функциональную активность пациентов, способствует хронизации боли, повышает риск развития остеоартрита, фибромиалгии, кардиоваскулярных заболеваний, в некоторых случаях требует применения более высоких доз ГИБП (ИНФ, ГЛМ, УСТ) и сопровождается более высоким риском развития неблагоприятных лекарственных реакций на фоне противоревматической терапии [21–23]

Положение 3

Снижение индекса массы тела (ИМТ) путем модификации образа жизни, использования низкокалорийных диет, адекватной физической нагрузки, медикаментозного лечения (агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 – АрГПП1 – семаглутид, лираглутид и др.), бариатрической хирургии сопровождается уменьшением уровня провоспалительных цитокинов при ПсО, повышает шансы достижения ремиссии/PASI 75/90/100, уменьшает риск развития кардиометаболических нарушений, улучшает функциональный статус больных.

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. Приверженность низкокалорийным диетам (632–835 ккал) ассоциировалась с значимым регрессом активности ПсА, снижением уровня циркулирующих ИЛ23 и лептина, преимущественно у женщин [24]. Снижение ИМТ на 5% повышает шансы достижения МАБ у больных ПсА на фоне лечения иФНО [25]. В неконтролируемом исследовании 20 пациентов с ожирением и ПсО, получавших лираглутид, сообщалось об улучшении PASI и КЖ, связанного с кожей, после 12 нед такой терапии [26]

Положение 4

При выборе ГИБП у пациента с тяжелым/среднетяжелым ПсО в сочетании с ожирением следует учитывать риск увеличения ИМТ, а также снижения эффективности терапии.

Уровень согласия:

A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Комментарий. На фоне терапии иФНО α отмечено увеличение ИМТ и снижение выживаемости терапии препаратами этой группы у пациентов с ожирением [27]. В субанализе РКИ продемонстрировано, что эффективность иИЛ23, иИЛ17, иJAK не зависит от ИМТ [28, 29]. В отдельных исследованиях показана возможность снижения инсулинорезистентности, уровня глюкозы крови натощак у больных ПсО/ПсА с СД 2-го типа на фоне лечения иФНО α АДА, ЭТН и тсБВПВ АПР, а также уменьшения уровня глюкозы натощак после 24 нед лечения иИЛ12/23 УСТ [30–33]. Применение ГК у пациентов с сопутствующим СД 1-го/СД 2-го типа может сопровождаться ухудшением показателей углеводного обмена [34, 35]. Терапия иИЛ23 не требует коррекции дозы у пациентов с повышенной массой тела [36]. Вместе с тем использование некоторых иФНО α , иИЛ12/23 у больных с массой тела >100 кг диктует необходимость увеличения дозы ГИБП, что не всегда выполнимо на практике и приводит к снижению эффективности лечения

Положение 5

При выборе ГИБП у пациентов с тяжелым (в ряде случаев среднетяжелым) ПсО следует учитывать наличие психических расстройств, подтвержденных психиатром.

Уровень согласия: A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарий. Частота депрессивных и тревожных расстройств при ПсО и ПсА значительно выше, чем в популяции, и оценивается в широком диапазоне – от 5 до 51% [37, 38]. Наличие депрессии при ПсО/ПсА ассоциируется с низкой приверженностью лечению, снижением КЖ, более высокой активностью заболевания и уровнем боли, большей частотой сопутствующей фибромиалгии, меньшей вероятностью достижения ремиссии/МАБ [39]. Эффективная противовоспалительная терапия ПсО/ПсА может снижать выраженность тревоги и депрессии, что косвенно подтверждает роль воспаления в патогенезе депрессии [40, 41]. При этом ГИБП в большей степени влияют на выраженность депрессии, чем стандартная иммуносупрессивная системная терапия ПсО [42].

Показано, что применение тсБВПВ АПР, натализумаба (связывающего интегрин $\alpha\beta_1$ на белых клетках крови) и бродалумаба (блокатор рецептора А ИЛ17) сопряжено с повышением риска развития депрессии, а также суицидальных мыслей и поведения [38]. Применение иИЛ17А СЕК допустимо у пациентов с депрессией, однако требует динамического наблюдения [43]. Показано, что иФНО α ЭТН облегчает симптомы депрессии у больных ПсА, уменьшает вероятность развития когнитивных нарушений и деменции [41, 44]. В субанализе РКИ VOYAGE2 установлено, что применение иИЛ23 ГУС у пациентов с тяжелым ПсО в течение полугодия сопровождалось более выраженным по сравнению с терапией иФНО α АДА уменьшением симптомов тревожности и депрессии, а также повышением трудоспособности независимо от наличия этих состояний [45]

Положение 6

При выборе ГИБП у пациента с ПсО и онкологическим анамнезом следует учитывать тяжесть ПсО/наличие ПсА, нозологию и длительность онкопатологии, а также оценивать соотношение «риск-польза» с учетом имеющихся данных о безопасности такого лечения.

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Положение 3

Снижение ИМТ путем модификации образа жизни, использования низкокалорийных диет, медикаментозного лечения (АрГПП1 семаглутид, лираглутид и др.), бариатрической хирургии сопровождается уменьшением уровня провоспалительных цитокинов при ПсО/ПсА, повышает шансы достижения ремиссии / МАБ/PASI 75/PASI 90, снижает уровень боли, риск развития кардиометаболических нарушений, улучшает функциональный статус больных.

Уровень согласия: A+ – 83,3%; A – 16,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Положение 4

При выборе ГИБП у пациента с активным ПсА/ПсО в сочетании с ожирением следует учитывать риск снижения эффективности терапии.

Уровень согласия:

A+ – 75%; A – 25%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 5

При выборе ГИБП у пациентов с активным ПсА следует учитывать наличие психических расстройств, подтвержденных психиатром.

Уровень согласия: A+ – 83,3%; A – 16,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Положение 6

При назначении ГИБП у пациента с ПсА и онкологическим анамнезом следует учитывать активность основного заболевания, текущий статус, характер и длительность онкопатологии, а также оценивать соотношение «риск-польза» с учетом имеющихся данных о безопасности такого лечения.

Уровень согласия: A+ – 75,0%; A – 25,0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. При назначении системной терапии следует учитывать риск возможного рецидива онкологического заболевания у пациента с недостаточно контролируемым ПсО/ПсА [46]. Пациентам с онкологическим анамнезом и/или должны назначаться с осторожностью и только при неэффективности альтернативных вариантов терапии [47]. У пациентов с анамнезом солидных опухолей применение иФНОα предпочтительно ввиду наличия наибольшей доказательной базы [48–50]. Данные о безопасности иИЛ17, иИЛ12/23, иИЛ23 в настоящее время ограничены [46]. Не рекомендуется использовать иФНОα, иИЛ17 и иИЛ23 при лимфоме [46]

Положение 7

При выявлении онкопатологии у пациента с ПсО, получающего ГИБП, необходима консультация онколога для оценки соотношения «риск-польза» с учетом имеющихся данных о безопасности такого лечения.

Уровень согласия:

A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%

Положение 8

При выборе ГИБП у больных с ПсО следует учитывать наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития МАСЕ.*

*МАСЕ (major adverse cardiac events) – неблагоприятные сердечно-сосудистые события, которые включают несколько критических исходов, таких как сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и др.

Уровень согласия: A+ – 92,3%; A – 7,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. У больных ПсА/ПсО отмечается высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, повышен риск развития МАСЕ [21]. Применение ГИБП, особенно у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, ассоциируется с низкими шансами появления МАСЕ и проведения коронарной реваскуляризации по сравнению с использованием сБПВП. Кардиопротективный эффект ГИБП особенно значим у лиц более молодого возраста, не употребляющих алкоголь и не имеющих признаков дислипидемии. Не выявлено значимых различий между иФНОα, иИЛ17, иИЛ12/23 [51]. Использование иФНОα должно быть ограничено у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов, а также при снижении фракции сердечного выброса до <50% [52]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут использоваться иИЛ23, АПР [53]

Положение 9

При выборе ГИБП у больного ПсО следует учитывать наличие сопутствующей инфекции или риска ее обострения. При лечении больных ПсО с сопутствующей инфекцией необходимо отдавать предпочтение препаратам с наилучшим профилем безопасности.

Уровень согласия:

A+ – 100%; A – 0%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Комментарии. Перед назначением ГИБП и каждые 6 мес на фоне такой терапии всем пациентам с ПсО/ПсА следует проводить скрининг на туберкулез (Диаскинтест, компьютерная томография легких), вирусные гепатиты В и С, ВИЧ [54]. После выявления латентной туберкулезной инфекции требуется специфическая профилактика. У пациентов с ПсО и латентной туберкулезной инфекцией иИЛ17 и иИЛ23 не повышают риск активации туберкулеза. На фоне лечения иФНОα возможна реактивация туберкулезной инфекции, наименьший риск отмечен у ЭТЦ, а также у АПР, иИЛ17, иИЛ12/23, иИЛ23 [55–59]. При выявлении ВИЧ показана высокоактивная антиретровирусная терапия наряду с регулярным контролем инфекционистами и дерматологами вирусной нагрузки и количества CD4+. В этой когорте пациентов показаны эффективность и благоприятный профиль безопасности иФНОα и УСТ [60, 61]. Данные об использовании ГИБП у пациентов с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами В и С ограничены. При выявлении HbsAg или повышенном уровне вирусной нагрузки рекомендована противовирусная терапия. Применение всех ГИБП сопровождается риском реактивации гепатита В, требуется мониторинг уровня ферментов печени и вирусной нагрузки на фоне такого лечения [62]. По данным объединенного анализа, при ПсО риск реактивации гепатита В на фоне терапии иИЛ12/23, иИЛ17, иИЛ23 составил 1,9–11,8; 1,0–10,8 и 0,9–34,3 соответственно [63]

Заключение. ПсО и ПсА – гетерогенные заболевания, в связи с чем у пациентов могут наблюдаться различные реакции на используемые методы терапии. Опубликованные к настоящему времени исследования не содержат единой точки зрения в отношении как оценки активности заболевания, так и количества безуспешных попыток лечения, необходимых для отнесения пациентов к тем или иным категориям по статусу заболевания. В свою очередь, это ведет к снижению качества оказания медицинской помощи, невозможности проведения РКИ по единому протоколу и недостаточному использованию современных методов лечения ПсО и ПсА.

Специалистами Междисциплинарной рабочей группы, в которую были включены ведущие отечественные эксперты

Положение 8

При выборе ГИБП у больных с активным ПсА следует учитывать наличие сердечно-сосудистых заболеваний, а также риск развития МАСЕ.

Уровень согласия:

A+ – 58,3%; A – 41,7%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

Положение 9

Наличие хронической или впервые возникшей инфекции является фактором риска прекращения лечения сБПВП/ГИБП/тсБПВП у больных ПсА. При выборе терапии у больных ПсА с сопутствующей инфекцией следует выполнять скрининг на наличие инфекций и отдавать предпочтение препаратам с наилучшим профилем безопасности.

Уровень согласия:

A+ – 66,6%; A – 33,3%; A- – 0%; D- – 0%; D – 0%; D+ – 0%.

в области дерматовенерологии и ревматологии, разработано обоснование использования в клинической практике терминов «сложный для ведения» и «трудный для лечения» ПсО и ПсА, что послужит дальнейшей стандартизации тактики ведения этих пациентов. Консенсус был достигнут после двух-этапного голосования специалистов-дерматологов и одноэтапного голосования экспертов-ревматологов.

Согласованы термины «сложный для ведения ПсО» и «сложный для ведения ПсА», «трудно поддающийся лечению ПсО» и «трудно поддающийся лечению ПсА», определены основные подходы к выбору тактики и алгоритмов ведения этих категорий пациентов. Определены и согласованы основные положения ведения пациентов с ПсО и ПсА, сочетающимися с коморбидными заболеваниями.

Как показывают данные литературы, позиция отечественных экспертов-ревматологов в отношении рассмотренных категорий пациентов с ПсА в значительной степени согласуется с мнением международного профессионального сообщества. В дерматологических научных публикациях термин «трудно поддающийся лечению» (difficult-to-treat, D2T) используется в основном применительно к проблемным ло-

кализациям либо при множественной неэффективности/резистентности к лечению. Термин «сложный для ведения» (complex-to-manage, C2M) международным дерматологическим сообществом не применяется. С учетом этого отечественными экспертами-дерматовенерологами был достигнут консенсус относительно использования вышеуказанных определений при характеристике пациентов с ПсО кожи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Деев ИА, Кобякова ОС, Стародубов ВИ и др. Заболеваемость всего населения России в 2023 году: статистические материалы. Москва: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России; 2024. 154 с.
2. Deev IA, Kobyakova OS, Starodubov VI, et al. Morbidity of the entire Russian population in 2023: statistical materials. Moscow: FGBU «TsNPIOIZ» Minzdrava Rossii; 2024. 154 p.
3. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):251-265.e19. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.027.
4. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021 Feb 20;397(10275):754-766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7.
5. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ и др. Распространенность коморбидных и сопутствующих заболеваний при псориазическом артрите по данным Общероссийского регистра больных псориазическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):275-281.
6. Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EYu, et al. Prevalence of comorbid and concomitant diseases in psoriatic arthritis according to the All-Russian Registry of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):275-281. (In Russ.).
7. Kaushik SB, Leibold MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):27-40. doi: 10.1016/j.jaad.2018.06.057.
8. Lubrano E, Scriffignano S, Azuaga AB. Impact of comorbidities on disease activity, patient global assessment and function in Psoriatic Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):825-836. doi: 10.1007/s40744-020-00229-0.
9. Biedro G, Wilk M, Nowakowski J, et al. Impact of comorbidities on patient-reported outcomes in psoriatic arthritis: a single centre cohort study. *Rheumatol Int*. 2024 Aug;44(8):1435-1443. doi: 10.1007/s00296-024-05632-2.
10. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/234_2
11. Gisondi P, Talamonti M, Chiricozzi A, et al. Treat-to-Target Approach for the Management of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Consensus Recommendations. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb;11(1):235-252. doi: 10.1007/s13555-020-00475-8.
12. Huang YW, Tsai TF. Remission Duration and Long-Term Outcomes in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis Treated by Biologics or Tofacitinib in Controlled Clinical Trials: A 15-Year Single-Center Experience. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2019 Sep;9(3):553-569. doi: 10.1007/s13555-019-0310-5.
13. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/jcpt/6541156
14. Proft F, Ribeiro AL, Singla S, et al. Consensus definitions of complex-to-manage and treatment-refractory psoriatic arthritis: a GRAPPA initiative. *Nat Rev Rheumatol*. 2026 Feb;22(2):132-144. doi: 10.1038/s41584-025-01329-3.
15. Marzo-Ortega H, Harrison SR, Fragoulis GE, et al. EULAR points to consider and consensus definitions for difficult-to-manage and treatment-refractory psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2026 Jan;85(1):61-74. doi: 10.1016/j.ard.2025.10.002.
16. Nicolescu AC, Ionescu MA, Constantin MM, et al. Psoriasis Management Challenges Regarding Difficult-to-Treat Areas: Therapeutic Decision and Effectiveness. *Life (Basel)*. 2022 Dec 7;12(12):2050. doi: 10.3390/life12122050.
17. Sarma N. Evidence and Suggested Therapeutic Approach in Psoriasis of Difficult-to-treat Areas: Palmoplantar Psoriasis, Nail Psoriasis, Scalp Psoriasis, and Intertriginous Psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2017 Mar-Apr;62(2):113-122. doi: 10.4103/ijd.IJD_539_16.
18. Mastorino L, Rocuzzo G, Dapavo P, et al. Patients with psoriasis resistant to multiple biological therapies: characteristics and definition of a difficult-to-treat population. *Br J Dermatol*. 2022 Aug;187(2):263-265. doi: 10.1111/bjd.21048.
19. Magnano M, Loi C, Patrizi A, et al. Secukinumab in multi-failure psoriatic patients: the last hope? *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep;29(6):583-585. doi: 10.1080/09546634.2018.1427206.
20. Megna M, Fabbrocini G, Ruggiero A, Cinelli E. Efficacy and safety of risankizumab in psoriasis patients who failed anti-IL-17, anti-12/23 and/or anti IL-23: Preliminary data of a real-life 16-week retrospective study. *Dermatol Ther*. 2020 Nov;33(6):e14144. doi: 10.1111/dth.14144.
21. Lorenzin M, Ortolan A, Cozzi G, et al. Predictive factors for switching in patients with psoriatic arthritis undergoing anti-TNF α , anti-IL12/23, or anti-IL17 drugs: a 15-year monocentric real-life study. *Clin Rheumatol*. 2021 Nov;40(11):4569-4580. doi: 10.1007/s10067-021-05799-0.
22. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/562_3
23. Scala E, Mercurio L, Albanesi C, Madonna S. The Intersection of the Pathogenic Processes Underlying Psoriasis and the Comorbid Condition of Obesity. *Life (Basel)*. 2024 Jun 7;14(6):733. doi: 10.3390/life14060733.
24. Chiricozzi A, Gisondi P, Girolomoni G. The pharmacological management of patients with comorbid psoriasis and obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 May;20(7):863-872. doi: 10.1080/14656566.2019.1583207.
25. Currado D, Trunfio F, Saracino F, et al. Patients with psoriatic arthritis and comorbid metabolic syndrome show a difficult-to-treat phenotype: another mosaic tile in the definition of a still undefined subset of patients. *RMD Open*. 2025 Jun 22;11(2):e005717. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005717.
26. Landgren AJ, Jonsson CA, Bilberg A, et al. Sex differences in cytokines and adipokines in obese patients with PsA and controls undergoing a weight loss intervention. *RMD Open*. 2024 Mar 22;10(1):e003821. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003821.
27. di Minno MN, Peluso R, Iervolino S, et al. Obesity and the prediction of minimal disease activity: a prospective study in psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;65(1):141-7. doi: 10.1002/acr.21711.
28. Nicolau J, Nadal A, Sanchis P, et al. Effects of liraglutide among patients living with psoriasis and obesity. *Med Clin (Barc)*. 2023 Oct 13;161(7):293-296. doi: 10.1016/j.medcli.2023.05.021.
29. Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, et al. Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 15;11:481. doi: 10.3389/fphar.2020.00481.
30. Gialouri CG, Evangelatos G, Fragoulis GE. Choosing the Appropriate Target for the Treatment of Psoriatic Arthritis: TNF α , IL-17, IL-23 or JAK Inhibitors? *Mediterr J Rheumatol*. 2022 Apr 15;33(Suppl 1):150-161. doi: 10.31138/mjr.33.1.150.
31. Siebert S, Sattar N, Fergusson LD. Weighing in on obesity and psoriatic arthritis – Time to move beyond association to robust ran-

- domised trials. *Joint Bone Spine*. 2025 Oct; 92(5):105904. doi: 10.1016/j.jbspin.2025.105904.
30. Carter K, Cheung WY, Hutchings HA, et al. The efficacy and safety of ustekinumab in adolescents newly diagnosed with type 1 diabetes: the USTEK1D RCT. *Efficacy Mech Eval*. 2025;12(1). doi: 10.3310/FQLN7416.
31. da Silva BS, Bonfa E, de Moraes JC, et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis. *Biologicals*. 2010 Sep;38(5):567-9. doi: 10.1016/j.biologicals.2010.05.003
32. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA*. 2011 Jun 22;305(24):2525-31. doi: 10.1001/jama.2011.878.
33. Puig L, Korman N, Greggio C, et al. Long-term hemoglobin A1c changes with apremilast in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: pooled analysis of phase 3 ESTEEM and PALACE trials and phase 3b LIBERATE trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81AB:89. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.346
34. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014 Feb;30(2):96-102. doi: 10.1002/dmrr.2486.
35. Katsuyama T, Sada KE, Namba S, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 May;108(2):273-9. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.010.
36. https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a743da4e-2850-4ede-b1b4-4b0ab1071e4b
37. Zusman EZ, Howren AM, Park JYE, et al. Epidemiology of depression and anxiety in patients with psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Dec;50(6):1481-1488. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.001.
38. Goel N, Wallace EB, Lindsay C. Hot Topics: Depression in Individuals With Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2024 Oct 1;51(Suppl 2):43-50. doi: 10.3899/jrheum.2024-0362.
39. Bell KA, Balogh EA, Feldman SR. An update on the impact of depression on the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 Apr;22(6):695-703. doi: 10.1080/14656566.2020.1849141.
40. Wang X, Wu L, Liu J, et al. The neuroimmune mechanism of pain induced depression in psoriatic arthritis and future directions. *Biomed Pharmacother*. 2025 Jan;182:117802. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117802.
41. Kamalaraj N, El-Haddad C, Hay P, Pile K. Systematic review of depression and anxiety in psoriatic arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jun;22(6):967-973. doi: 10.1111/1756-185X.13553.
42. Mathew AJ, Chandran V. Depression in Psoriatic Arthritis: Dimensional Aspects and Link with Systemic Inflammation. *Rheumatol Ther*. 2020 Jun;7(2):287-300. doi: 10.1007/s40744-020-00207-6.
43. Wang M, Sun Y, Sun Y. Efficacy and safety of drugs for psoriasis patients with mental disorders: A systematic review. *J Affect Disord*. 2024 Nov 15;365:112-125. doi: 10.1016/j.jad.2024.08.077.
44. Sood A, Raji MA. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Rheumatol*. 2021 Apr;40(4):1221-1231. doi: 10.1007/s10067-020-05372-1.
45. Reich K, Foley P, Han C, et al. Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and anxiety: results from the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab. *J Dermatolog Treat*. 2020 Sep;31(6):617-623. doi: 10.1080/09546634.2019.1628172.
46. Sebbag E, Lauper K, Molina-Collada J, et al. 2024 EULAR points to consider on the initiation of targeted therapies in patients with inflammatory arthritis and a history of cancer. *Ann Rheum Dis*. 2024 Dec 20;ard-2024-225982. doi: 10.1136/ard-2024-225982.
47. 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.
48. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J; ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *BMJ*. 2013 Apr 8;346:f1939. doi: 10.1136/bmj.f1939.
49. Raaschou P, Frisell T, Askling J; ARTIS Study Group. TNF inhibitor therapy and risk of breast cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2137-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205745.
50. Phillips C, Zeringue AL, McDonald JR, et al. Tumor Necrosis Factor Inhibition and Head and Neck Cancer Recurrence and Death in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015 Nov 23;10(11):e0143286. doi: 10.1371/journal.pone.0143286.
51. Hsu CY, Lin SH, Su YJ, et al. The risk of cardiovascular events following treatment for psoriatic arthritis with a biological agent. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Oct 13;keaf487. doi: 10.1093/rheumatology/keaf487.
52. Avouac J, Ait-Oufella H, Habauzit C, et al. The Cardiovascular Safety of Tumour Necrosis Factor Inhibitors in Arthritic Conditions: A Structured Review with Recommendations. *Rheumatol Ther*. 2025 Apr;12(2):211-236. doi: 10.1007/s40744-025-00753-x.
53. Jiang Y, Chen Y, Yu Q, Shi Y. Biologic and Small-Molecule Therapies for Moderate-to-Severe Psoriasis: Focus on Psoriasis Co-morbidities. *BioDrugs*. 2023 Jan;37(1):35-55. doi: 10.1007/s40259-022-00569-z.
54. Li J, Xiang X, Wang Z, et al. Safety of Interleukin Inhibitors in Psoriatic Patients with Latent Tuberculosis Infection Without Chemoprophylaxis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol*. 2025 Mar 3;105:adv42081. doi: 10.2340/actadv.v105.42081.
55. Crowley J, Thaci D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for 156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). *J Am Acad Dermatol*. 2017 Aug;77(2):310-317.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.01.052.
56. Crowley JJ, Warren RB, Cather JC. Safety of selective IL-23p19 inhibitors for the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Sep;33(9):1676-1684. doi: 10.1111/jdv.15653.
57. Torres T, Chiricozzi A, Puig L, et al. Treatment of Psoriasis Patients with Latent Tuberculosis Using IL-17 and IL-23 Inhibitors: A Retrospective, Multinational, Multi-centre Study. *Am J Clin Dermatol*. 2024 Mar; 25(2):333-342. doi: 10.1007/s40257-024-00845-4.
58. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2017 Mar 22;7(3):e012567. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012567.
59. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015 Jun;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
60. Myers B, Thibodeaux Q, Reddy V, et al. Biologic Treatment of 4 HIV-Positive Patients: A Case Series and Literature Review. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2021 Jan;6(1):19-26. doi: 10.1177/2475530320954279.
61. Saeki H, Ito T, Hayashi M, et al. Successful treatment of ustekinumab in a severe psoriasis patient with human immunodeficiency virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Aug;29(8):1653-5. doi: 10.1111/jdv.12531.
62. Гриднева ГИ, Белов БС, Аронова ЕС. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):523-530.
63. Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of infection screening and reactivation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):523-530. (In Russ.).
63. Kuo MH, Ko PH, Wang SzTs, et al. Incidence of HBV Reactivation in Psoriasis Patients Undergoing Cytokine Inhibitor Therapy: A Single-Center Study and Systematic Review with a Meta-Analysis. *Viruses*. 2024 Dec 30; 17(1):42. doi: 10.3390/v17010042.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

23.03.2026/14.05.2026/20.05.2026

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>
Коро́таева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>
Кру́глова Л.С. <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>
Логи́нова Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>
Корса́кова Ю.Л. <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>
Губа́рь Е.Е. <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>
Патри́кеева И.М. <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>
Шесте́рня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Муто́вина З.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>
Загребне́ва А.И. <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Виногра́дова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
Самигу́лина Р.Р. <https://orcid.org/0000-0002-6341-3334>
Яку́пова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
Паневин Т.С. <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>
Хайру́тдинов В.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0387-5481>
Баку́лев А.Л. <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>
Переверзи́на Н.О. <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>
Шаго́хина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-0238-6563>
Мура́шкин Н.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>
Хотко́ А.А. <https://orcid.org/0000-0002-8688-4876>
Рудне́ва Н.С. <https://orcid.org/0000-0001-9638-2290>
Влади́мирова И.С. <https://orcid.org/0000-0002-3798-3341>
Сидоре́нко О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>
Серге́ева И.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1748-8957>
Винни́к Ю.Ю. <https://orcid.org/0009-0001-9321-1696>
Городни́чев П.В. <https://orcid.org/0000-0001-5989-7156>
Хисмату́ллина З.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8674-2803>

Тезисы XXV Юбилейной всероссийской школы ревматологов имени академика В.А. Насоновой «Целенаправленная и персонализированная терапия ревматических заболеваний: дорожная карта»

Алекситимия как фактор риска тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ревматоидным артритом

Башкова И.Б.^{1,2}, Мадянов И.В.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары; ²ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары; ³ГАУ Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской республики, Чебоксары

Алекситимия, затрудняя осознание и вербализацию эмоций, способствует хронизации психоэмоционального стресса у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Это, в свою очередь, является значимым фактором риска развития и усугубления тревожно-депрессивных расстройств, образуя порочный круг, где психические нарушения усиливают восприятие боли и ухудшают прогноз основного заболевания.

Цель исследования — изучение распространенности алекситимии у пациентов с РА, анализ связи между показателями алекситимии и симптомами тревоги и депрессии.

Материал и методы. В открытое неконтролируемое нерандомизированное одномоментное исследование было включено 72 пациента (из них 62 женщины) с достоверным диагнозом РА. Медиана возраста пациентов составила 52 [38,5; 59,0] года, продолжительности РА — 6 [1,8; 9,0] лет. Для исследования алекситимии использовалась русскоязычная версия Торонтской алекситимической шкалы (TAS-26); для скрининга психических расстройств у больных РА — госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS).

Результаты и обсуждение. Алекситимия была выявлена у 55,6% больных РА. Она статистически значимо чаще встречалась у пациентов с длительностью заболевания ≥ 2 года ($p=0,002$). Пациенты с «алекситимическим» типом личности по сравнению с пациентами без алекситимии имели значимо более высокие показатели тревоги (медиана — 7 [5; 10] против 5 [3; 8] соответственно; $p=0,014$) и депрессии (7 [5; 11] против 3,5 [1; 5]; $p=0,0001$) по HADS. Выявлена прямая корреляция счета по TAS-26 с уровнем тревоги ($r=0,295$, $p=0,013$) и депрессии ($r=0,497$, $p=0,0001$) по HADS.

У пациентов с алекситимией обнаружена сильная положительная связь между психологическими симптомами и объективными маркерами активности РА, в частности между счетом депрессии и продолжительностью утренней скованности ($r=0,77$, $p<0,0001$), числом болезненных суставов — ЧБС ($r=0,72$, $p<0,0001$), числом припухших суставов — ЧПС ($r=0,61$, $p<0,0001$), СОЭ ($r=0,41$, $p=0,01$), индексом активности DAS28 ($r=0,64$, $p<0,0001$); между счетом тревоги и ЧБС ($r=0,38$, $p=0,02$), ЧПС ($r=0,55$, $p=0,0004$), индексом DAS28 ($r=0,44$, $p=0,006$). Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем СРБ и выраженностью психических проявлений депрессивной направленности независимо от наличия ($r=0,43$, $p=0,006$) или отсутствия ($r=0,37$, $p=0,046$)

алекситимии. В группе пациентов без алекситимии такие значимые корреляции между психическим состоянием и объективными показателями активности артрита отсутствовали. Кроме того, больные РА с «алекситимическим» типом личности были старше ($p=0,029$), имели более позднее начало заболевания ($p=0,049$). При отсутствии существенной разницы в длительности РА ($p=0,095$) у них имелась более высокая активность болезни по индексу DAS28 ($p=0,024$), артрит периферических суставов чаще носил эрозивный характер ($p=0,044$), чаще определялись рентгенологические изменения более высоких степеней в суставах ($p=0,013$), в 2 раза чаще регистрировались осложнения основного заболевания ($p=0,036$), при объективном осмотре выявлялось большее ЧПС ($p=0,008$), более высокие СОЭ и уровень СРБ ($p=0,004$ и $p=0,045$ соответственно). Не отмечено существенной разницы в уровне ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду в крови в зависимости от выраженности алекситимии. Пациенты с «алекситимическим» типом получали более высокие дозы метотрексата ($p=0,007$), им чаще проводилась комбинированная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами ($p=0,002$).

Заключение. Алекситимия является распространенным (55,6%) и клинически значимым феноменом при РА, выступая ключевым фактором риска развития тревожно-депрессивных расстройств. Специфичной для пациентов с алекситимией является сильная прямая корреляция выраженности психических симптомов с активностью РА, что создает порочный круг, отягощающий течение обоих состояний. Результаты исследования подтверждают необходимость рутинного скрининга алекситимии в ревматологической практике для выявления пациентов, нуждающихся в интегративном лечении с обязательным включением психотерапевтической и психофармакологической поддержки.

Контакты: Инна Борисовна Башкова;
innabashkova@yandex.ru

Клинико-эпидемиологическая характеристика и особенности терапии пациентов с подагрой в условиях первичного звена здравоохранения

Башкова И.Б.^{1,2}, Мадянов И.В.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары; ²ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары; ³ГАУ Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашской республики, Чебоксары

Цель — проведение ретроспективного анализа для оценки клинико-демографического профиля, структуры коморбидной патологии, качества диагностики и соответствия реальной

терапевтической практики современным клиническим рекомендациям у пациентов с подагрой, наблюдающихся на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материал и методы. Проведено ретроспективное одномоментное исследование 125 пациентов (112 мужчин и 13 женщин) с диагнозом подагры, соответствующим критериям ACR/EULAR (2015), обратившихся в поликлинику.

Результаты и обсуждение. Подагра диагностировалась у мужчин в 9,5 раза чаще, чем у женщин (соответственно в 89,6 и 9,4% случаев; $p < 0,001$). Медиана возраста больных составила 56 [46; 63] лет, длительности болезни – 6 [4; 11] лет, а возраста дебюта – 47 [38; 56] лет, без значимых межполовых различий. Более чем у трети мужчин (35,7%) первый острый приступ развился в возрасте до 40 лет, а у каждой 4-й женщины (23,1%) – в репродуктивном периоде. «Классическая» манифестация подагры с артрита I плюснефалангового сустава наблюдалась в 60,8% случаев. В течение первого года болезни у подавляющего большинства (81,6%) пациентов наблюдался рецидив артрита. Медиана промежутка времени от появления первых симптомов до установления диагноза подагры – 4 [2; 6] года. Поляризационная микроскопия синовиальной жидкости применялась лишь у 12% пациентов. К моменту установления диагноза у каждого 4-го (24,0%) пациента уже имелись рентгенологические признаки не только подкожных, но и внутрикостных тофусов.

Исходный уровень мочевой кислоты (МК) в дебюте был высоким: медиана – 564,0 [500,0; 657,0] мкмоль/л. К моменту исследования он статистически значимо снизился, но оставался существенно выше целевого – 476,5 [403,2; 550,0] мкмоль/л ($p < 0,0001$). Большинство пациентов (87,2%) имели избыточную массу тела, при этом ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²) зафиксировано у 44,0%. Структура коморбидной патологии подтвердила тесную связь подагры с метаболическим синдромом: артериальная гипертензия выявлена в 72,8% случаев, дислипидемия – в 63,2%, патология почек – в 48,8% (включая хроническую болезнь почек ≥ 3 -й стадии в 23,9%), метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – в 30,4%. Нарушения углеводного обмена наблюдались у 26,4% больных. Каждый 6-й (16,0%) пациент имел в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт.

Для купирования приступов подагрического артрита чаще всего использовались нестероидные противовоспалительные препараты (84%), крайне редко – колхицин (7,2%). Уратснижающая терапия была назначена лишь 71,2% больных: 80,9% из них принимали аллопуринол, 19,1% – фебуксостат. Целевой уровень МК был достигнут только в 33,7% наблюдений, причем при тофусной подагре – лишь в 13,0%. Эффективность фебуксостата в достижении целевых значений МК была в 2,36 раза выше, чем аллопуринола (70,6% против 29,8%; $p = 0,004$). Ни один пациент не получал аллопуринол в дозе > 300 мг/сут, и лишь 1 принимал фебуксостат в дозе 120 мг/сут.

Заключение. В реальной клинической практике первичного звена здравоохранения сохраняется критическая задержка диагностики подагры (в среднем – 4 года), нередко ведущая к выявлению болезни уже на стадии хронического артрита и тофусных поражений, крайне редко с целью верификации диагноза используется поляризационная микроскопия синовиальной жидкости (12%). Пациенты с подагрой составляют группу высокого кардиометаболического и почечного риска с почти универсальным наличием избыточной массы тела и

крайне высокой частотой артериальной гипертензии, дислипидемии и нарушения функции почек, что требует интегративного подхода к лечению. Существует значительный разрыв между клиническими рекомендациями и практикой долгосрочного ведения: уратснижающая терапия назначается не всем пациентам, а ее эффективность нивелируется повсеместным использованием неадекватно низких (субтерапевтических) доз препаратов, особенно аллопуринола. Фебуксостат продемонстрировал значительно более высокую эффективность в достижении целевого уровня МК в условиях реальной практики по сравнению с аллопуринолом.

Для улучшения прогноза необходимы образовательные мероприятия для врачей первичного звена, направленные на улучшение ранней диагностики подагры, обучение принципам титрации доз уратснижающих препаратов до достижения цели лечения и формирование навыков комплексной терапии коморбидных состояний.

Контакты: Инна Борисовна Башкова;
innabashkova@yandex.ru

Клинический случай: развитие лекарственной волчанки у пациентки с сочетанием псориатического артрита и язвенного колита

Иванова Ю.Ю.¹, Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.^{1,2}

¹ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр им. акад. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва

Ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) широко применяются в ревматологии и гастроэнтерологии. Одним из возможных осложнений данной терапии может быть развитие лекарственно-индуцированной волчанки (ЛВ) – аутоиммунного феномена, имеющего сходные клинические и лабораторные проявления с идиопатической системной красной волчанкой.

Представлено наблюдение ЛВ у пациентки 40 лет с псориатическим артритом (ПсА) и язвенным колитом (ЯК), получавшей инфликсимаб (ИНФ) и адалимумаб (АДА).

Пациентка с 2009 г. наблюдалась у ревматолога с диагнозом ПсА, принимала нестероидные противовоспалительные препараты с положительным эффектом. В 2023 г. появились жалобы на повышение температуры тела до 38° С, боль в животе, кровь в стуле. При обследовании: повышение СОЭ до 71 мм/ч, СРБ до 33,4 мг/л, по результатам фиброколоноскопии (ФКС) – эндоскопическая картина неспецифического ЯК. Гастроэнтерологом установлен диагноз: ЯК, хронически рецидивирующее течение, тотальное поражение. Назначен преднизолон 30 мг/сут на 5 дней с последующей отменой, салофальк 4 г/сут, пена с месалазином – с неполным положительным эффектом. С июля 2024 г. по апрель 2025 г. получала терапию ИНФ 300 мг внутривенно – в/в (из расчета 5 мг/кг), наблюдалась положительная динамика патологии кишечника (по данным ФКС – ремиссия).

В апреле 2025 г. у пациентки развились артрит лучезапястных, коленных суставов, лихорадка до 39° С. В анализах крови: Hb – 11,3 г/дл, л. – $3,43 \cdot 10^9$ /л (с относительным нейтрофилезом 80,8% и абсолютной лимфопенией $0,54 \cdot 10^9$ /л), тр. – $321 \cdot 10^9$ /л, СОЭ – 80 мм/ч, общий белок – 77,1 г/л, альбумин – 31,0 г/л, аланинаминотрансфераза – 34,1 Ед/л, ас-

партатамиотрансфераза – 26,7 Ед/л, гаммаглотамилтранспептидаза – 41,3 Ед/л, СРБ – 108,94 мг/л, прокальцитонин – 0,02 нг/мл. При УЗИ органов брюшной полости выраженных структурных и воспалительных изменений тонкой и толстой кишок не выявлено, при ФКС отмечалась ремиссия воспалительного процесса в прямой кишке.

В июне 2025 г. в связи с обострением артрита ИНФ был отменен и назначен АДА по стандартной схеме: в первое введение – 160 мг подкожно (п/к), через 2 нед – 80 мг п/к, далее – по 40 мг п/к каждые 2 нед. Однако самочувствие продолжало ухудшаться: прогрессировал артрит, сохранялась фебрильная лихорадка.

В сентябре 2025 г. пациентка была госпитализирована в отделение ревматологии ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр им. акад. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

При поступлении сохранялась фебрильная лихорадка, отмечались артрит лучезапястных, II–IV проксимальных межфаланговых суставов обеих кистей, II–III пястно-фаланговых суставов левой кисти, двусторонний ахиллобурсит. В анализах крови: Нв – 12,3 г/дл, эр. – $4,07 \cdot 10^{12}$ /л, тр. – $332 \cdot 10^9$ /л, л. – $3,30 \cdot 10^9$ /л (с абсолютной лимфопенией $1,08 \cdot 10^9$ /л), повышение СОЭ до 62 мм/ч, СРБ до 25,8 мг/л. По данным оценки суточной протеинурии белок в моче отсутствовал, в общем анализе мочи изменений не выявлено. В ходе обследования обращали на себя внимание выраженное повышение титра АНФ Нер₂ до 1:2560 (ядерное гомогенное + ядерное мелкокрапчатое свечение), уровня антител к двуспиральной ДНК до 52,3 МЕ/л (норма – до 18 МЕ/л), положительная прямая проба Кумбса.

Рентгенография таза: признаки двустороннего сакроилиита III стадии по Kellgren–Lawrence. УЗИ тазобедренных суставов: признаков коксита не выявлено. Магнитно-резонансная томография позвоночника и крестцово-подвздошных сочленений: активный спондилит и сакроилиит отсутствовали. УЗИ кишечника: воспалительных изменений тонкой и толстой кишок не выявлено. УЗИ плевральных полостей: признаков плеврита не обнаружено. Эхокардиография: перикардит отсутствовал.

Таким образом, учитывая развитие иммунологических и гематологических нарушений, фебрильную лихорадку, состояние расценено как проявление ЛВ. Было принято решение об отмене АДА и проведении пульс-терапии метилпреднизолоном 500 мг №3. На фоне лечения наблюдался положительный эффект в виде купирования артрита, лихорадки, снижения уровня воспалительных маркеров, нивелирования гематологических и иммунологических нарушений. В декабре 2025 г. пациентке был назначен упадацитиниб по 15 мг/сут под клинико-лабораторным контролем с последующей оценкой эффективности через 12 нед.

Заключение. ЛВ – редкое, но возможное осложнение терапии иФНОα, о чем следует помнить врачу-ревматологу в реальной клинической практике.

Контакты: Юлия Юрьевна Иванова;
romanchuk-1994@bk.ru

Сравнительный анализ коморбидной патологии у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом Мальшенко О.С.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово

Интерес к коморбидным состояниям при ревматоидном артрите (РА) и анкилозирующем спондилите (АС) обусловлен их влиянием на течение и прогноз ревматического заболевания, качество жизни и выбор тактики лечения.

Цель исследования – сравнение частоты и структуры коморбидной патологии у пациентов с РА и АС.

Материал и методы. Проанализировано 130 историй болезни пациентов с РА (95 – женщин, 35 – мужчин, средний возраст – $47 \pm 6,6$ года) и 86 – с АС (27 женщин и 59 мужчин, средний возраст – $44 \pm 7,4$ года). Влияние сопутствующей патологии на отдаленный прогноз оценивалось с помощью индекса коморбидности Charlson.

Результаты и обсуждение. При РА у 93,0% (n=122) пациентов имелась сочетанная патология: у 24,5% (n=30) выявлено 1, у 28,6% (n=35) – 2, у 46,7% (n=57) – ≥ 3 сопутствующих заболеваний. При АС сопутствующие заболевания зарегистрированы в 83,7% (n=72) случаев: в 36% (n=31) – 1, в 14% (n=12) – 2, в 33,7% (n=29) – ≥ 3 . Индекс Charlson от 1 до 2 баллов определялся у 78,5% (n=102) больных РА и у 77,9% (n=69) пациентов с АС (p=0,067), от 3 до 4 баллов – соответственно у 19,2% (n=25) и 20,9% (n=18), p=0,064 и >5 баллов – у 2,3% (n=3) и 1,2% (n=1).

У пациентов с РА ведущее место в структуре коморбидности занимали заболевания пищеварительной системы, которые наблюдались в 79,2% (n=103) случаев. На втором месте стояли сердечно-сосудистые заболевания – ССЗ (у 48,5%, n=63), среди которых наиболее часто встречалась артериальная гипертензия – АГ (у 36,9%, n=48). Хронический пиелонефрит в сочетании с мочекаменной болезнью имелся у 27,6% (n=36) пациентов, остеопороз – у 20,0% (n=26).

У пациентов с АС также наиболее часто регистрировались заболевания пищеварительной системы – у 76,7% (n=66). ССЗ отмечены у 41,9% (n=36) больных, из них 39,5% (n=34) страдали АГ. Заболевания почек имелись у 9,3% (n=8) больных, остеопороз – у 32,5% (n=28).

При сравнительном анализе структуры и частоты заболеваний пищеварительной системы при РА и АС статистически значимых различий не выявлено. ССЗ регистрировались чаще при РА, чем при АС (в 48,5 и 41,8% случаев соответственно; p=0,037). Наблюдались значимые различия по частоте АГ: она чаще наблюдалась при АС (в 39,5% случаев) и реже – при РА (в 36,9%), p=0,041, что, вероятно, обусловлено длительным приемом средних и высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве «базисной терапии» АС. Заболевания почек чаще отмечались при РА, чем при АС (соответственно в 27 и 9,3% случаев; p=0,022). Остеопороз, напротив, более часто выявлялся при АС, чем при РА (соответственно в 32,2 и 20% наблюдений; p=0,047).

Заключение. Несмотря на различия в патогенезе РА и АС, отдаленный прогноз, определяемый как ревматическим заболеванием, так и сопутствующей патологией, существенно не различался. Сопутствующая патология является важным компонентом, влияющим на тактику ведения больных.

Контакты: Ольга Степановна Мальшенко;
malyschenko.mos@yandex.ru

Недифференцированный артрит – возможности верификации диагноза*Мальшенко О.С.**ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово*

Недифференцированный артрит (НДА) – воспалительное поражение одного или нескольких суставов, которое не может быть отнесено к какой-либо определенной нозологической форме, поскольку не соответствует классификационным критериям ревматоидного артрита (РА) или какого-либо другого заболевания. НДА может выступать в качестве первичного диагноза раннего артрита или являться нозологической формой суставного процесса у конкретного пациента на протяжении многих лет. НДА – диагноз исключения, что, в свою очередь, приводит к позднему началу обоснованного лечения.

Цель исследования – оценить возможность верификации диагноза у пациентов с НДА.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 74 историй болезни пациентов с диагнозом НДА. Под наблюдением находилось 48 женщин и 26 мужчин, средний возраст – 50,6±4,3 года. Всем больным проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование по стандарту заболевания суставов неясного генеза.

Результаты и обсуждение. К моменту включения в исследование средняя длительность суставной патологии равнялась 2,5±3,2 года. При дальнейшем наблюдении у 45 (60,8%) больных не удалось верифицировать диагноз, а у 29 (39,2%) диагноз НДА был уточнен. Во всех случаях наблюдались признаки артрита и повышение лабораторных показателей активности заболевания: уровня СРБ (в среднем до 30,8±2,9 мг/л) и СОЭ (до 26,2±1,9 мм/ч). Позитивность по ревматоидному фактору (РФ) выявлена у 26 (35%), по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – у 22 (29,7%), по HLA-B27 – у 8 (10,8%) пациентов.

В соответствии с современными диагностическими критериями верифицированы следующие заболевания: РА – у 10 (13,5%) больных, из них 9 были позитивны по РФ и АЦЦП; анкилозирующий спондилит (АС) – у 8 (10,8%), у 4 (50%) из них выявлен HLA-B27; остеоартрит (ОА) – у 4 (5,4%); подагрический артрит – у 3 (4,4%); псориагический артрит (ПсА) – у 1 (1,4%); антифосфолипидный синдром (АФС) – у 1 (1,4%); туберкулез костей – у 1 (1,4%) и ВИЧ – у 1 (1,4%). ОА, ПсА и АФС были обнаружены только у женщин, а подагрический артрит, туберкулез костей и ВИЧ – исключительно у мужчин.

Заключение. Наиболее частыми исходами НДА были РА и АС, которые верифицированы у 18 (24,3%) больных. Более половины пациентов продолжили наблюдаться с диагнозом НДА. Диагностика НДА представляет значительные трудности и требует тщательного дифференцированного подхода.

Контакты: Ольга Степановна Мальшенко;
malyshenko.mos@yandex.ru

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ревматической полимиалгией в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»*Арсеньев Е.В., Зоткин Е.Г.**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

Ревматическая полимиалгия (РПМ) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание, развивающееся у лиц старше 50 лет и характеризующееся скованностью и болью в области плечевого и тазового пояса. Для установления диагноза РПМ существуют диагностические критерии Bird и классификационные критерии ACR/EULAR 2012 г. Однако, несмотря на наличие классификационных критериев, диагностика РПМ в реальной клинической практике остается сложной, что связано с ограниченной специфичностью критериев и отсутствием специфических лабораторных маркеров. Для определения активности РПМ разработан индекс активности – PMR-AS (Polymyalgia Rheumatica Activity Score), который используется в зарубежных клинических исследованиях и клинической практике, но реже применяется в отечественной ревматологии. В связи с этим представляет интерес анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов с РПМ с применением PMR-AS, наблюдавшихся в специализированном ревматологическом центре.

Цель исследования – проанализировать клинико-лабораторные особенности пациентов с РПМ в условиях специализированного ревматологического центра.

Материал и методы. В ретроспективно-проспективное исследование включено 25 пациентов с достоверным диагнозом РПМ, установленным в соответствии с критериями ACR/EULAR 2012 г., наблюдавшихся амбулаторно в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой). У всех пациентов оценивали клинические проявления заболевания, лабораторные показатели воспалительной активности (СРБ и СОЭ), определяли индекс активности заболевания PMR-AS. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики и корреляционный анализ Спирмена; различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст пациентов составил 69,0±8,6 года, преобладали женщины (72%). В дебюте заболевания выявлены высокие показатели воспалительной активности: средний уровень СРБ – 50,9±31,3 мг/л, СОЭ – 48,0±20,2 мм/ч. Индекс PMR-AS до начала терапии глюкокортикоидами (ГК) равнялся в среднем 21,3±5,9 балла; высокая активность заболевания отмечена у 72% пациентов, умеренная – у 28%. У всех пациентов наблюдались боль и скованность в плечевом поясе, периферический артрит выявлен в 16% случаев. Установлена положительная корреляция между значениями PMR-AS и уровнем СРБ ($p=0,62$; $p < 0,001$). Средняя стартовая доза ГК составила 15,6±5,2 мг/сут в пересчете на преднизолон. У 16% пациентов с сочетанием РПМ и гигантоклеточного артериита применялись дозы ГК ≥ 20 мг/сут. Метотрексат в качестве стероид-сберегающего препарата получали 64% пациентов, у 2 больных проводилась терапия олокизумабом в дозе 64 мг 1 раз в 4 нед с хорошей положительной динамикой. Через 4 нед после начала терапии ГК у 100% больных достигнута низкая активность заболевания (среднее значение PMR-AS – 4,4±3,2 балла), а у 84% ($n=21$) – также нормализация уровня

СРБ. После снижения дозы ГК до <5 мг/сут обострение зафиксировано у 36% ($n=9$) больных.

Заключение. Пациенты с РПМ, наблюдавшиеся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, характеризуются типичным клиническим фенотипом заболевания и высокой воспалительной активностью в дебюте, что соответствует данным международно-родных когорт. Индекс PMR-AS демонстрирует значимую корреляцию с лабораторными маркерами воспаления и может рассматриваться как надежный инструмент оценки активности заболевания в клинической практике. Применение ГК в стандартных дозах обеспечивает быстрое достижение низкой активности заболевания у большинства пациентов, однако высокая частота обострений при снижении дозы до <5 мг/сут подчеркивает необходимость использования стероид-сберегающих подходов и дальнейшей оптимизации терапии РПМ.

Контакты: Евгений Владимирович Арсенев;
evgeniyarsenjev@yandex.ru

Процессы ремоделирования костной ткани у пациентов с анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы интерлейкина 17

Шостак М.С., Лейнеман Я.А., Мазуров В.И.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

При анкилозирующем спондилите (АС) в позвоночнике одновременно активируются два противоположных процесса ремоделирования костной ткани: патологическое образование новой кости в кортикальной зоне позвонка и избыточная потеря костной ткани в центральной его части. В связи с этим диагностика остеопороза и остеопении у пациентов с АС затруднена.

Цель исследования – оценить корреляции между изменениями уровней биомаркеров остеопродлиферации/остеорезорбции и изменениями плотности костной ткани по данным инструментальных методов у пациентов с АС, получающих ингибиторы ИЛ17 (иИЛ17).

Материал и методы. Пациенты с установленным диагнозом АС прошли комплексное обследование в ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Были рассчитаны индексы BASDAI и ASDAS. До начала и через 1 год терапии иИЛ17 (без дополнительного приема витамина D и препаратов кальция) исследовалось содержание СРБ; остеокальцина (ОК); β -CrossLaps (β -СТх); N-концевого пропептида проколлагена I типа (PINP). Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате DEXA DX 10 (Израиль). Выполняли компьютерную томографию (КТ) позвоночника (Toshiba Aquilion 64), МПКТ определяли на основании денситометрических данных по единицам Хаунсфилда в области одного позвонка.

Результаты и обсуждение. В исследование включено 30 мужчин (средний возраст – $43,2 \pm 9,2$ года, длительность заболевания – $17,1 \pm 7,8$ года). 76% пациентов были позитивны по HLA-B27. У 15 пациентов имелась II, у 9 – III, у 6 – IV рентгенологическая стадия АС. Индекс BASDAI составил в среднем $41,8 \pm 7,8$, BASFI – $47,9 \pm 10,9$, MASES – $2,6 \pm 1,7$. Ранее не получали генно-инженерные биологические препараты 68% пациентов. Время между установлением диагноза

и началом терапии иИЛ17 – в среднем $7,4 \pm 3,8$ года. К концу первого года лечения 70% пациентов достигли ремиссии, а 30% – низкой активности заболевания.

За период наблюдения уровни ОК и PINP существенно не изменились; выявлено статистически значимое снижение концентрации β -СТх ($p < 0,05$), она коррелировала с изменениями КТ-денситометрической плотности трабекулярной кости в структуре позвонка ($p < 0,05$). КТ-денситометрическая плотность кортикального слоя существенно не изменилась, динамики МПКТ по данным DEXA DX не выявлено.

Заключение. Терапия иИЛ17 характеризуется не только уменьшением воспаления в позвоночнике при АС, но и снижением изначально повышенной концентрации маркера остеорезорбции (β -СТх).

Контакты: Михаил Степанович Шостак;
shastik2004@mail.ru

Терапия абатацептом приводит к улучшению параметров, оцениваемых самим пациентом с помощью опросника RAPID3

Борисова М.А.¹, Лукина Г.В.^{1,2}, Аронова Е.С.², Глухова С.И.², Насонов Е.Л.^{2,3}

¹ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научный центр им. акад. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Параметры, оцениваемые самим пациентом (ПОСП), лежат в основе определения ответа на лечение у больных ревматоидным артритом (РА). ПОСП включают оценку пациентом функционального состояния, общую оценку активности болезни, боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и другие параметры. RAPID3 – инструмент для оценки статуса больных РА. ПОСП, определяемые с помощью RAPID3, позволяют получить дополнительную информацию об эффективности проводимого лечения и персонализировать подходы к терапии.

Цель работы – проанализировать влияние терапии абатацептом (АБЦ) на показатели RAPID3 у пациентов с РА.

Материал и методы. В исследование, проведенное в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», был включен 91 пациент с РА и неадекватным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты (в основном метотрексат – 70%, $n=64$) или генно-инженерные биологические препараты (51,6%, $n=47$). Большинство пациентов составляли женщины среднего возраста с высокой активностью заболевания (среднее значение DAS28 – $5,1 \pm 1,0$), позитивные по ревматоидному фактору (72,5%, $n=66$) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (77%, $n=70$), получавшие АБЦ внутривенно (в/в) в дозе 10 мг/кг. Каждые 12 нед оценивались эффективность терапии с помощью индексов DAS28, RAPID3, функциональный статус по индексу HAQ.

Результаты и обсуждение. Лечение АБЦ привело к значительному снижению активности заболевания. После 12 мес терапии более половины пациентов находились в ремиссии и имели низкую активность заболевания по DAS28 (65,7%, $n=35$). До начала лечения по индексу RAPID3 у 67,4% ($n=58$) пациентов отмечалась высокая, у 31,4% ($n=27$) – средняя, у

1,2% (n=1) – низкая активность заболевания. После 3 мес лечения 15% (n=12) пациентов имели низкую активность заболевания и 5% (n=4) достигли ремиссии. После 6 мес увеличилось число пациентов с низкой активностью болезни (22%, n=15) и ремиссией (13%, n=9). К 12 мес наблюдения число пациентов с ремиссией было максимальным (21%, n=11). Общая оценка активности заболевания пациентом и уровень боли по ВАШ после 12 мес лечения снизились на 50% (медиана – 30 [10; 40] мм в обоих случаях). Терапия АБЦ значительно улучшала функциональное состояние больных, через 12 мес выраженное и умеренное улучшение по индексу HAQ было зарегистрировано у 39 и 21% больных соответственно.

Заключение. Лечение АБЦ обеспечивало снижение активности по индексам DAS28 и RAPID3, а также положительную динамику ПОСП, оцениваемых по RAPID3, включая уменьшение боли по ВАШ и оценки активности заболевания пациентом, а также улучшение функционального состояния больных РА.

Контакты: Мария Александровна Борисова;
mrs.mbrs@yandex.ru

Факторы неблагоприятного исхода тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов при ревматоидном артрите

*Хлабошина В.Н., Нестеренко В.А., Полищук Е.Ю.,
Бялик В.Е., Бялик А.А.*

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

Тотальное эндопротезирование (ТЭ) остается методом выбора при терминальной стадии поражения коленного (КС) и тазобедренного (ТБС) суставов у пациентов с ревматоидным артритом (РА). Однако на сегодня перечень факторов, определяющих возможный неудовлетворительный результат операции при РА, четко не определен.

Цель исследования – изучить особенности течения РА в российской популяции и выявить факторы, связанные с неблагоприятным исходом ТЭ КС и ТБС у больных РА с терминальным поражением суставов.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 350 пациентов с достоверным РА, перенесших ТЭ ТБС/КС в 2022–2024 гг. Непосредственно перед операцией были проведены комплексное ревматологическое, травматологическое, лабораторное и инструментальное обследования, а также анкетирование для оценки особенностей течения и степени активности РА, фармакологического анамнеза, функционального статуса, психоэмоционального состояния. Результаты лечения анализировали в раннем послеоперационном периоде (наличие осложнений), через 3, 6 и 12 мес после операции (развитие хронической послеоперационной боли – ПОБ, – оценка функционального статуса). Полученные данные обработаны с применением методов статистического анализа.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов преобладали женщины (n=279, 79,7%). Средний возраст – 57,2±14,1 года. У большинства больных наблюдались признаки воспалительной активности перед операцией (среднее значение DAS28-СРБ – 3,6±1,1) и серьезные нарушения функции (среднее значение HAQ – 1,5±0,6). Более чем у 25% больных РА перед ТЭ имелись симптомы дисфункции ноцицептивной

системы и психоэмоциональные нарушения. Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде не отличалась от общепопуляционной (p>0,05). При оценке результатов ТЭ через 12 мес недостаточный функциональный результат был связан с умеренной/высокой воспалительной активностью на момент проведения операции (p=0,023), исходно выраженными функциональными нарушениями (HAQ >2; p=0,049) и использованием лефлуномида (p=0,005). С развитием и сохранением ПОБ через 12 мес после операции были ассоциированы: DAS28-СРБ >5,1, повышение СОЭ и уровня СРБ, симптомы невропатической боли (PainDETECT≥18), центральная сенситизация (CSI ≥40), признаки фибромиалгии (FIRST ≥6), депрессия и тревога (HADS ≥8), катастрофизация (PCS ≥21), выраженная утомляемость (≥7) и нарушения функции (HAQ ≥2), операция на КС (p<0,05). С помощью пошаговой множественной логистической регрессии была создана прогностическая модель ПОБ. Также на основании полученных данных предложен алгоритм предупреждения развития ПОБ после ТЭ КС или ТБС.

Заключение. Наиболее значимыми предикторами неудовлетворительного функционального результата и развития ПОБ через 12 мес после ТЭ КС/ТБС оказались: сохранение признаков воспалительной активности РА непосредственно перед операцией, выраженные функциональные (HAQ >2) и психоэмоциональные нарушения.

Контакты: Виктория Николаевна Хлабошина;
coral2008@mail.ru

Синдром Фелти, осложненный АА-амилоидозом

Русланова Н.М.¹, Евстигнеева Л.П.^{1,2}

*¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург;
²ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург*

Представлен случай успешного лечения пациента с редкой формой ревматоидного артрита – синдромом Фелти, осложненным АА-амилоидозом.

Пациент Б., 69 лет, боль в суставах беспокоит с 1993 г., к врачам не обращался. В 2008 г. при УЗИ выявлено увеличение селезенки (площадь – 111 см²). В 2011 г. впервые обнаружена лейкопения (3200/мкл), в связи с чем проведена стерильная пункция, гемобластоз исключен. Далее длительно не наблюдался. С января 2017 г. по октябрь 2019 г. в анализах крови периодически регистрировалась лейкопения. Анализы мочи без изменений. С 2018 по 2019 г. – рецидивирующие острые инфекции. Получал антибактериальные препараты, отмечалось клиническое улучшение, но общее состояние постепенно ухудшалось: нарастала слабость, похудел на 40 кг, беспокоил жидкий стул. В декабре 2019 г. впервые обратился к ревматологу по поводу общей слабости и частых инфекций. Выявлены анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз 120/мкл, протеинурия 0,61 г/л; по данным компьютерной томографии – гепатоспленомегалия. Гематологом проведена трепанобиопсия и исключен гемобластоз.

При госпитализации в областной ревматологический центр: экссудативные изменения в суставах не выражены, небольшое ограничение подвижности в лучезапястных суставах; гепатоспленомегалия, СОЭ – 70 мм/ч, СРБ – 21,25 мг/л, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – 220 Ед/мл, ревматоидный фактор – 170 МЕ/мл.

Рентгенография кистей и стоп: эрозивный артрит. За время госпитализации диарея участилась до 10 раз в сутки (воспалительное заболевание кишечника, псевдомембранозный колит исключены), суточная протеинурия до 16 г/сут (исключена и множественная миелома). Установлен диагноз РА, с учетом агранулоцитоза, гепатоспленомегалии, персистирующих инфекций одновременно диагностирован синдром Фелти. В связи с диареей и протеинурией заподозрен АА-амилоидоз. Проводилась терапия преднизолоном, ритуксимабом, филграстимом, однако должного прироста числа лейкоцитов не получено (при выписке лейкопения – 640/мкл). 29.04.2020 в связи со спленомегалией, стойким агранулоцитозом, отсутствием эффекта консервативной терапии проведены спленэктомия, биопсия почки и печени. При гистологическом исследовании выявлен АА-амилоидоз. После спленэктомии наблюдался небольшой прирост числа лейкоцитов (до 2200/мкл), но сохранялись нефротический синдром (протеинурия – 33,5 г/сут) и диарея. В августе 2020 г. начато лечение тоцилизумабом по 600 мг/мес с выраженным и быстрым эффектом. Число лейкоцитов увеличилось с 2060/мкл до 13 500/мкл, снизилась потеря белка с мочой, купирована диарея. На фоне лечения ингибитором интерлейкина 6 (иИЛ6) у пациента сохраняется хорошее самочувствие, отсутствуют признаки активности РА, стул стойко нормальный, уровень лейкоцитов в пределах нормы. Вместе с тем остается протеинурия. С октября 2020 г. и до конца 2025 г. уровень креатинина повысился с 124 до 225 мкмоль/л.

Заключение. Проведение спленэктомии привело к частичному восстановлению количества лейкоцитов, а лечение иИЛ6 – к полному восстановлению количества лейкоцитов и регрессу симптомов системного амилоидоза.

Контакты: Надежда Михайловна Русланова;
nadya.ruslanova@mail.ru

Анализ причин смерти у больных ревматоидным артритом с 2000 по 2025 г.

Русланова Н.М.¹, Евстигнеева Л.П.^{1,2}, Добрыдина Е.С.³
¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург; ²ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ³ГБУЗ Свердловской области «Городская больница г. Каменск-Уральский», Каменск-Уральский

Цель исследования – изучить структуру причин смерти у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в Каменск-Уральском городском округе и Каменском районе за период с января 2000 г. по декабрь 2025 г.

Материал и методы. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации пациентов с РА в Каменск-Уральском городском округе и Каменском районе, зарегистрированных в различных базах данных и умерших за 25 лет (с января 2000 г. по декабрь 2025 г.). Всего за указанный период выявлено 615 больных РА. Из них на 31.12.2025 живы 463 (75,3%), умерли 152 (24,7%). Причины смерти изучались на основании патологоанатомических заключений и данных Медицинского информационно-аналитического центра.

Результаты и обсуждение. С 2000 по 2025 г. в изучаемой выборке умерло 110 женщин (72,4%) и 42 мужчины (27,6%). Средний возраст умерших – 70,2±10,0 лет (женщин – 70,6±10,5 года, мужчин – 69,1±8,7 года).

При сравнении с ожидаемой продолжительностью предстоящей жизни в Российской Федерации у мужчин, достигших 60 лет, и женщин, достигших 55 лет, за период с 2005 г. по 2022 г. (по данным Федеральной службы государственной статистики) получены следующие результаты: из 29 мужчин, умерших в эти годы, у 22 (75,9%) продолжительность жизни была меньше, у 7 (24,1%) – больше ожидаемой, из 68 женщин – у 51 (75%) и 17 (25%) соответственно.

Анализ структуры причин смерти, по данным протоколов вскрытий и справок о смерти, выявил, что диагноз РА как причина смерти был указан только у 10 (6,6%) больных. Основной причиной смерти (44 пациента, 28,9%) являлась ишемическая болезнь сердца (атеросклеротическая болезнь сердца, ишемическая кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда). От злокачественных солидных опухолей умерли 18 (11,8%) пациентов, от цереброваскулярных заболеваний, в том числе от инсульта – 16 (10,5%), от новой коронавирусной инфекции (НКВИ) – 11 (7,2%), от заболеваний хирургического профиля (язвенная болезнь желудка, холангит, острая кишечная непроходимость, аппендицит с перитонитом, абсцесс почки, влажная гангрена нижней конечности, флегмона брюшной стенки, обструктивный пиелонефрит) – 9 (5,9%), от онкогематологических заболеваний (лейкоз, лимфома) – 5 (3,3%), от пневмонии, не связанной с НКВИ, – 5 (3,3%), от заболеваний печени (гепатит, цирроз печени) – 4 (2,6%), от внешних причин (отравление, травма) – 2 (1,3%). У 6 (3,9%) больных основной причиной смерти были заболевания почек. Другие причины смерти встречались реже.

Заключение. По данным официальной статистики, РА был причиной смерти всего у 6,6% пациентов. Основной причиной смерти у пациентов с РА являлась ишемическая болезнь сердца (28,9%), на втором месте стояли злокачественные опухоли, на третьем – цереброваскулярные заболевания. Средний возраст умерших больных РА – 71 год, при этом как у мужчин, так и у женщин в 75% случаев продолжительность жизни оказалась меньше ожидаемой.

Контакты: Надежда Михайловна Русланова;
nadya.ruslanova@mail.ru

Фенотип артрита и спондилоартрита у пациентов с дебютом заболевания до 18-летнего возраста при переводе во взрослую сеть и смена диагноза

Евстигнеева Л.П.¹, Долишная Е.О.²
¹ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург; ²ГАУЗ Свердловской области «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург

Одной из сложностей преемственности между детской и взрослой ревматологическими службами является необходимость смены кода МКБ при переводе ребенка во взрослую сеть, так как педиатрические формулировки не могут использоваться в системе статистического учета заболеваний взрослого населения. Своевременно назначенная активная терапия, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), оказывает успешное болезнь-модифицирующее действие, что еще в большей степени затрудняет установление точного нозологического диагноза во взрослом возрасте.

Цель работы – оценить проявления воспалительных заболеваний суставов и позвоночника и особенности формулировки диагноза в группе пациентов 18 лет с дебютом

болезни в детском и подростковом возрасте при их переводе во взрослую сеть.

Материал и методы. В исследование включено 96 пациентов, среди которых было 56 (58,3%) лиц женского и 40 (41,7%) лиц мужского пола, с диагнозом артрита или спондилоартрита (коды по МКБ: M08.0, M08.1, M08.3, M08.4, M09.0), установленным в возрасте до 18 лет, получавших терапию ГИБП в детском или подростковом возрасте при переходе во взрослую сеть. Клинико-лабораторные данные оценены как в период назначения ГИБП, так и на фоне лечения данными препаратами.

Результаты и обсуждение. В возрасте до 18 лет диагноз был классифицирован как M08.0 у 41 (42,7%), M08.1 у 37 (38,5%), M08.3 у 6 (6,3%), M08.4 у 8 (8,3%), M09.0 у 4 (4,2%) больных. Вовлечение суставов имелось у 91 (94,8%) пациента, в том числе моно- и олигоартрит артрит – у 42 (46,2%), полиартрит – у 48 (52,7%). Боль в спине отмечалась у 23 (24,0%) больных, у 12 из них она сочеталась с артритом. Энтезит как изолированный, так и в сочетании с другими проявлениями имелся у 24 (25,0%) больных. Псориаз, в том числе в семьях, выявлен у 11 (11,5%) пациентов. Ревматоидный фактор определялся у 7 (7,7%), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду – у 12 (19,7%), HLA-B27 – у 41 (63,0%) пациента. В детском возрасте антинуклеарный фактор выявлялся у 41 (48,8%), увеит – у 15 (15,6%), воспа-

лительное заболевание кишечника – у 3 (3,1%), сакроилиит – у 28 (44,4%), эрозивный артрит – у 9 (11,0%) больных.

Во взрослой сети диагноз был пересмотрен у всех пациентов, но только у 39 (40,6%) он соответствовал определенной нозологической форме: аксиальный спондилоартрит установлен у 8 (20,5%), периферический спондилоартрит – у 13 (33,3%), псориатический артрит – у 5 (12,8%), серонегативный ревматоидный артрит – у 7 (17,9%), серопозитивный ревматоидный артрит – у 6 (15,4%) пациентов. У остальных 57 (59,4%) больных диагноз невозможно было отнести к определенной нозологической форме, но по административным причинам диагноз должен быть уточнен и в большинстве случаев он был перекодирован в периферический спондилоартрит (n=26, 45,6%), реже – в другие диагнозы: серонегативный ревматоидный артрит (n=17, 29,8%), аксиальный спондилоартрит (n=10, 17,5%), серопозитивный ревматоидный артрит (n=3, 5,3%), псориатический артрит (n=1, 1,8%).

Заключение. Наблюдение пациентов с ювенильным началом болезни, которые получали ГИБП до достижения 18 лет, при переходе во взрослую сеть показало, что в 59,4% случаев диагноз после 18 лет не соответствует критериям заболевания во взрослом возрасте. Наиболее часто во взрослой сети диагноз заменяется на периферический спондилоартрит.

Контакты: Людмила Петровна Евстигнеева;
levstigneyeva@mail.ru