

**2025 63 (5)**

ISSN 1995-4484 (Print)  
ISSN 1995-4492 (Online)



Общероссийская общественная организация  
«Ассоциация ревматологов России»  
*Rheumatology science and practice*



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ





**ИЛСИРА®**  
левилимаб

ПРОДОЛЖЕНИЕ  
СЛЕДУЕТ...



ДОСТОВЕРНО ВЫСОКАЯ  
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
У ПАЦИЕНТОВ С РА<sup>1</sup>

**69%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
ACR20 НА 12-Й НЕДЕЛЕ

**52%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
НИЗКОЙ АКТИВНОСТИ  
(DAS28-СРБ) К 24-Й НЕДЕЛЕ

**55%** ПАЦИЕНТОВ ДОСТИГЛИ  
РЕМИССИИ (DAS 28-СРБ)  
ЧЕРЕЗ ГОД ТЕРАПИИ

ВОЗМОЖНОСТЬ ПЕРЕХОДА  
НА БОЛЕЕ РЕДКОЕ ВВЕДЕНИЕ  
(1 РАЗ В 2 НЕДЕЛИ) У ПАЦИЕНТОВ  
ДОСТИГШИХ РЕМИССИИ РА<sup>2</sup>.

Шприц с готовым раствором —  
не требует подготовки перед  
введением<sup>2</sup>

Полный цикл производства  
в РФ — отсутствие зависимости  
от импорта<sup>2</sup>

Благоприятный профиль  
безопасности для терапии  
пациентов с РА<sup>1</sup>

1. Мазуров В.И., и др.. Современная ревматология.  
2021;15(4):13-23.  
<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2021-4-13-23>

2. Согласно инструкции по медицинскому применению  
препарата ИЛСИРА® (левилимаб), ЛП-006244  
от 05.06.2020, Государственный реестр лекарственных  
средств <https://grrls.rosminzdrav.ru>

# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;  
63(5)

Rheumatology Science & Practice

Учредители: Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Главный редактор**

**Е.Л. Насонов** – д.м.н., профессор, академик РАН,  
Москва, Россия

**Заместитель главного редактора**

**В.И. Мазуров** – д.м.н., профессор, академик РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

**Ответственный секретарь**

**О.А. Никитинская** – к.м.н., Москва, Россия

**Научный редактор**

**Ю.А. Олюнин** – д.м.н., Москва, Россия

**Editor-in-Chief**

**E.L. Nasonov** – Academician of the Russian Academy  
of Sciences, Professor, DM, Moscow, Russia

**Deputy Editor-in-Chief**

**V.I. Mazurov** – Academician of the Russian Academy  
of Sciences, Professor, DM, St. Petersburg, Russia

**Executive secretary**

**O.A. Nikitinskaya** – PhD, Moscow, Russia

**Science Editor**

**Yu.A. Olyunin** – DM, Moscow, Russia

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

Л.И. Алексеева – д.м.н., Москва, Россия

В.Н. Амирджанова – д.м.н., Москва, Россия

Л.П. Ананьева – д.м.н., профессор, Москва, Россия

С.В. Архипов – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.А. Баранов – д.м.н., профессор, Ярославль, Россия

Б.С. Белов – д.м.н., Москва, Россия

Е.И. Бялик – д.м.н., профессор, Москва, Россия

Т.В. Дубинина – к.м.н., Москва, Россия

Н.В. Загородний – д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Россия

Е.Г. Зоткин – д.м.н., Москва, Россия

А.Е. Карапеев – д.м.н., Москва, Россия

А.А. Клименко – д.м.н., Москва, Россия

Т.В. Коротаева – д.м.н., Москва, Россия

А.М. Лила – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, Москва,  
Россия

Т.А. Лисицына – д.м.н., Москва, Россия

И.П. Никишина – к.м.н., Москва, Россия

Т.В. Попкова – д.м.н., Москва, Россия

Т.М. Решетняк – д.м.н., профессор, Москва, Россия

А.В. Смирнов – д.м.н., Москва, Россия

**Иностранные члены редколлегии:**

М.И. Гойчева – доцент, София, Болгария

Н. Дамянов – профессор, Белград, Сербия

Е. Файст – профессор, Берлин, Германия

А.А. Ароян – к.м.н., Ереван, Армения

Ч.Т. Баймухamedов – к.м.н., Шымкент, Казахстан

Н.И. Гусейнов – д.м.н., профессор, Баку, Азербайджан

Б.Г. Исаева – д.м.н., профессор, Алматы, Казахстан

Е.Ю. Картвелишвили – д.м.н., профессор, Тбилиси, Грузия

О.В. Лобаченко – к.м.н., Бишкек, Кыргызстан

Н.А. Мартусевич – к.м.н., Минск, Беларусь

Ё.У. Сайдов – д.м.н., Душанбе, Таджикистан

Г.А. Тогизбаев – д.м.н., Алматы, Казахстан

**EDITORIAL BOARD:**

Л.И. Алексеева – DM, Moscow, Russia

В.Н. Амирджанова – DM, Moscow, Russia

Л.П. Ананьева – Professor, DM, Moscow, Russia

С.В. Архипов – Professor, DM, Moscow, Russia

А.А. Баранов – Professor, DM, Yaroslavl, Russia

Б.С. Белов – DM, Moscow, Russia

Е.И. Бялик – Professor, DM, Moscow, Russia

Т.В. Дубинина – PhD, Moscow, Russia

Н.В. Загородний – Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Professor, DM, Moscow, Russia

Е.Г. Зоткин – DM, Moscow, Russia

А.Е. Карапеев – DM, Moscow, Russia

А.А. Клименко – DM, Moscow, Russia

Т.В. Коротаева – DM, Moscow, Russia

А.М. Лила – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,  
Professor, DM, Moscow, Russia

Т.А. Лисицына – DM, Moscow, Russia

И.П. Никишина – PhD, Moscow, Russia

Т.В. Попкова – DM, Moscow, Russia

Т.М. Решетняк – Professor, DM, Moscow, Russia

А.В. Смирнов – DM, Moscow, Russia

**Foreign members of the Editorial Board:**

М.И. Goicheva – Associate Professor, Sofia, Bulgaria

Н. Damjanov – Professor of Medicine, Belgrade, Serbia

Е. Feist – Professor of Medicine, Berlin, Germany

А.А. Aroyan – PhD, Yerevan, Armenia

Ch. T. Baimukhamedov – MD, Shymkent, Kazakhstan

N.I. Guseinov – Professor, MD, Baku, Azerbaijan

B.G. Isaeva – Professor, MD, Almaty, Kazakhstan

E. Yu. Kartvelishvili – Professor, MD, Tbilisi, Georgia

O.V. Lobachenko – PhD, Bishkek, Kyrgyzstan

N.A. Martusevich – MD, Minsk, Belarus

Yo. U. Saidov – MD, Dushanbe, Tajikistan

G. A. Togizbaev – MD, Almaty, Kazakhstan

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:****EDITORIAL BOARD:**

**Р.М. Балабанова, Москва, Россия**

**R. M. Balabanova, Moscow, Russia**

**Е.А. Галушки, Москва, Россия**

**E.A. Galushko, Moscow, Russia**

**Л.Н. Денисов, Москва, Россия**

**L. N. Denisov, Moscow, Russia**

**А.И. Дубиков, Владивосток, Россия**

**A. I. Dubikov, Vladivostok, Russia**

**И.А. Зборовская, Волгоград, Россия**

**I. A. Zborovskaya, Volgograd, Russia**

**Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия**

**N. I. Korshunov, Yaroslavl, Russia**

**Г.В. Лукина, Москва, Россия**

**G. V. Lukina, Moscow, Russia**

**Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия**

**K.V. Menshikova, Irkutsk, Russia**

**Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия**

**E. N. Otteva, Khabarovsk, Russia**

**А.П. Ребров, Саратов, Россия**

**A. P. Rebrov, Saratov, Russia**

**В.Н. Сорокская, Тула, Россия**

**V. N. Sorotskaya, Tula, Russia**

**Т.М. Черных, Воронеж, Россия**

**N. M. Chernykh, Voronezh, Russia**

**Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия**

**N. P. Shilkina, Yaroslavl, Russia**

**Н.А. Шостак, Москва, Россия**

**N. A. Shostak, Moscow, Russia**

**Ш. Эрдес, Москва, Россия**

**Sh. Erdes, Moscow, Russia**

**С.С. Якушин, Рязань, Россия**

**S.S. Yakushin, Ryazan, Russia**

Издательская группа АРР:  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А  
**Главный редактор**  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
**Ответственный секретарь**  
(495) 109-29-10 доб. 2902  
**Зав. редакцией**  
Вера Николаевна Калмыкова  
(495) 109-29-10 доб. 1022  
e-mail: cancelar@irramn.ru

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.  
Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации в Государственном комитете  
РФ по печати ПИ № 77-1738  
от 14.02.2000 г.  
Архив журнала «Научно-практическая  
ревматология» в сети Интернет:  
<http://www.rheumatolog.ru>  
<http://www.elibrary.ru>  
<http://mediar-press.net>

Научно-практическая ревматология,  
2025;63(5):415–544  
© ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой  
Предпечатная подготовка:  
ООО «МедиАр ПРЕСС»  
Тел.: (915) 248-54-35  
Отпечатано в типографии  
«Печатный комбинат»  
Тираж – 3000 экз.  
Подписано в печать 29.10.2025  
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## ПЕРЕДОВАЯ

Эволюция взглядов на использование глюкокортикоидов при системной красной волчанке .....	421
E.A. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов	

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В ХХI ВЕКЕ

Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления .....	432
Е.Л. Насонов, А.С. Авдеева, А.А. Баранов, М.Ю. Самсонов	

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Болезнь Шёгрена: мифы и реальность. Часть II .....	443
Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, А.В. Торгашина	

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования .....	452
Т.А. Лисицына, А.А. Абрамкин, Д.Ю. Вельтищев, А.Б. Борисова, Е.Л. Насонов	

Эффективность и безопасность левилимаба при внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом: результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого клинического исследования III фазы LUNAR .....	463
В.И. Мазуров, А.М. Лила, Д.И. Абдулганиева, О.В. Антипова, И.Б. Виноградова, И.З. Гайдукова, А.Б. Демина, Л.В. Елисеева, Е.С. Жугрова, М.В. Злобин, Е.В. Зонова, А.А. Кастанаян, А.А. Клименко, Д.Г. Кречикова, Т.В. Кропотина, Г.В. Лукина, О.Б. Несмеянова, Т.В. Плаксина, Т.В. Поварова, Е.В. Пунтус, С.А. Смакотина, Е.А. Смолярчук, В.Н. Соболева, Н.Ф. Сорока, Г.Ф. Фатхуллина, О.А. Цюпа, С.П. Якупова, А.А. Луцкий, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, Г.А. Виндерская, М.А. Морозова, Ю.В. Моркель, П.С. Пухтинская, Е.Л. Насонов	

Эффективность и безопасность теноксикама (Тексаред®) при анкилозирующем спондилите: результаты проспективного одноцентрового контролируемого исследования «АСТЕРИЯ» .....	477
Т.В. Дубинина, А.О. Саблина, А.Б. Демина, К.В. Сахарова, Е.М. Агафонова, Е.В. Ильиных, И.А. Андрианова, С.И. Глухова	

Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона .....	483
Т.С. Паневин, Ш.Ф. Эрдес, Т.В. Коротаева, Р.В. Рожицанов, Е.Г. Зоткин, С.И. Глухова, М.Е. Диатроптов, Е.Ю. Самаркина	

Аксиальный спондилоартрит у мужчин и женщин .....	490
Е.В. Ильиных, Т.В. Дубинина, А.О. Саблина, Е.М. Агафонова, К.В. Сахарова, А.Б. Дёмина, И.А. Андрианова, С.И. Глухова, Ш.Ф. Эрдес	

Увеличение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у больных ревматоидным артритом при многолетнем наблюдении: парадокс или закономерность .....	496
П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов	

Влияние отказа от табакокурения на активность ревматоидного артрита, интенсивность боли и качество жизни пациентов .....	502
Ю.В. Хохлова, О.В. Инамова, Д.А. Шиманьски, О.М. Лесняк	

## ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Расстройства пищевого поведения у детей с ревматическими заболеваниями .....	510
А.В. Сантиков, С.В. Гречаный, Г.А. Новик, М.В. Жданова, Н.В. Слизовский	

## РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Хронический бурсит плечевого сустава с формированием «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение) .....	517
А.В. Рогощенкова, В.А. Нестеренко, Л.А. Семенова, М.А. Макаров, С.А. Макаров, С.В. Архипов, Е.И. Бялик, В.Е. Бялик, А.Ю. Феклистов	

## **ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ**

Лихеноидная красная кожная волчанка /красный плоский лишай (overlap-синдром) — редкое поражение кожи у пациентов с системной красной волчанкой .....	524
<i>П.А. Шолкина, А.А. Шумилова, Е.И. Травкина, Л.А. Семенова, Т.М. Решетняк</i>	

## **ИНФОРМАЦИЯ**

16-й Международный конгресс по системной красной волчанке (LUPUS 2025) .....	532
<i>А.А. Шумилова</i>	

## **ЮБИЛЕЙ**

К 65-летнему юбилею Александра Михайловича Лилы .....	539
К 50-летию Абдулганиевой Дианы Ильдаровны .....	541

25-й Конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR) .....	543
---	-----

# CONTENTS

## LEADING ARTICLE

- New strategy for glucocorticoid use in systemic lupus erythematosus ..... 421  
Elena A. Aseeva, Sergey K. Soloviev, Evgeny L. Nasonov

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

- Serum calprotectin in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: A new biomarker of inflammation ..... 432  
Evgeny L. Nasonov, Anastasia S. Avdeeva, Andrey A. Baranov, Mikhail Yu. Samsonov

## REVIEWS AND LECTURES

- Sjogren's disease: Myths and reality. Part II ..... 443  
Bogdan D. Chaltsev, Vladimir I. Vasilyev, Anna V. Torgashina

## ORIGINAL RESEARCH

- Efficacy of olokizumab in treating comorbid depression in patients with rheumatoid arthritis:  
Results of a single-center randomized controlled trial ..... 452  
Tatiana A. Lisitsyna, Anton A. Abramkin, Dmitry Yu. Veltishchev, Anastasia B. Borisova, Evgeny L. Nasonov

- Efficacy and safety of Levilimab in intravenous and subcutaneous administration in patients with active rheumatoid arthritis:  
The results of randomized comparative double-blind controlled trial phase III LUNAR ..... 463

Vadim I. Mazurov, Alexander M. Lila, Diana I. Abdulganieva, Olga V. Antipova, Irina B. Vinogradova,  
Inna Z. Gaydukova, Anastasia B. Demina, Larisa V. Eliseeva, Elena S. Zhugrova, Maksim V. Zlobin,  
Elena V. Zonova, Alexander A. Kastanayan, Alesya A. Klimenko, Diana G. Krechikova, Tatiana V. Kropotina,  
Galina V. Lukina, Olga B. Nesmeyanova, Tatiana V. Plaksina, Tatyana V. Povarova, Ekaterina V. Puntus,  
Svetlana A. Smakotina, Elena A. Smolyarchuk, Valentina V. Soboleva, Nikolay F. Soroka, Gulshat F. Fatkhullina,  
Oksana A. Tsypa, Svetlana P. Yakupova, Anton A. Lutckii, Arina V. Zinkina-Orikhan, Yulia N. Linkova,  
Galina A. Vinderskaya, Maria A. Morozova, Julia V. Morkel, Polina S. Pukhtinskaia, Evgeny L. Nasonov

- Efficacy and safety of tenoxicam (Texared®) in ankylosing spondylitis: Results of the prospective single-centre  
controlled study «ASTERIA» ..... 477  
Tatiana V. Dubinina, Anastasiya O. Sablina, Anastasia B. Demina, Ksenia V. Sakharova,  
Ekaterina M. Agafonova, Ekaterina V. Ilinykh, Irina A. Andrianova, Svetlana I. Glukhova

- Clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis in men depending on testosterone levels ..... 483  
Taras S. Panevin, Shandor F. Erdes, Tatiana V. Korotaeva, Roman V. Rozhivanov, Evgeniy G. Zotkin,  
Svetlana I. Glukhova, Mikhail E. Diatropov, Elena Yu. Samarkina

- Axial spondyloarthritis in men and women ..... 490  
Ekaterina V. Ilinykh, Tatiana V. Dubinina, Anastasiya O. Sablina, Ekaterina M. Agafonova,  
Ksenia V. Sakharova, Anastasiya B. Demina, Irina A. Andrianova, Svetlana I. Glukhova, Shandor F. Erdes

- Increased bone mineral density in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis during long-term observation:  
Paradox or regularity ..... 496  
Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

- The effect of smoking cessation on rheumatoid arthritis activity, pain intensity, and quality of life in patients ..... 502  
Yuliya V. Khokhlova, Oksana V. Inamova, Daniel A. Shimanski, Olga M. Lesnyak

## PEDIATRIC RHEUMATOLOGY

- Eating disorders in children with rheumatic diseases ..... 510  
Andrei V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennady A. Novik, Marina V. Zhdanova, Nikolay V. Slizovskii

## RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

- Chronic bursitis of the shoulder joint with the formation of “rice bodies” in a patient with rheumatoid arthritis  
(clinical observation) ..... 517  
Aleksandra V. Roshchenkova, Vadim A. Nesterenko, Lyudmila A. Semenova, Maxim A. Makarov,  
Sergey A. Makarov, Sergey V. Arkhipov, Evgeny I. Bialik, Valerii E. Bialik, Alexey Yu. Feklistov

## CASE DESCRIPTION

- Lichenoid lupus erythematosus / lichen planus (overlap syndrome) is a rare skin lesion in patients with systemic lupus  
erythematosus ..... 524  
Polina A. Sholkina, Anastasiia A. Shumilova, Ekaterina I. Travkina, Lyudmila A. Semenova, Tatiana M. Reshetnyak

**INFO**

<b>16th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus (LUPUS 2025) .....</b>	<b>532</b>
<i>Anastasiia A. Shumilova</i>	

**ANNIVERSARY**

<b>On the 65th anniversary of Alexander Mikhailovich Lila .....</b>	<b>539</b>
<b>On the 50th anniversary of Diana Ildarovna Abdulganieva.....</b>	<b>541</b>

<b>25th Congress of the Asian-Pacific League of Rheumatology Associations (APLAR) .....</b>	<b>543</b>
---	------------

# ТЕКСАРЕД®

Dr.Reddy's



## Эффективность и безопасность теноксикама (Тексаред®) при анкилозирующем спондилите: результаты проспективного одноцентрового контролируемого исследования «АСТЕРИЯ»<sup>1</sup>



Главный исследователь: **Дубинина Татьяна Васильевна**, зав. лабораторией аксиального спондилоартрита, к.м.н.



Исследовательский центр:  
**ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой**



**30 пациентов** с активным анкилозирующим спондилитом



**Средний возраст** пациентов составил **37,6±9,5 лет** (мин. – 19; макс. – 59)



**Средняя длительность** заболевания – **134,5±92,3 мес.** (мин. – 10; макс. – 348)



Позитивность по **HLA-B27** антигену выявлена в **76,7%** случаев



У **25 (83,3%)** имелась **развернутая стадия АС**, у 5 (16,7%) – поздняя



Терапия: таб. **теноксикам (Тексаред®)** 20 мг 1 раз в день 90 дней.

Пациенты не принимали какую-либо другую терапию по данному заболеванию и ранее не принимали **теноксикам**

### По результатам исследования:



**Снижение** индекса **BASDAI\*** в **1,5 раза**: с 5,9 до 3,8



**Снижение** выраженности **утренней скованности** в **2 раза**: с 7,1 до 3,9



**Снижение** длительности **утренней скованности** в **2 раза**: с 5,9 до 3,0



**Снижение** индекса **ASDAS\*\*** в **1,3 раза**: с 3,6 до 2,8



**Снижение** активности **заболевания** по оценке пациентом в **2 раза**: с 6,8 до 4,1



По критериям ASAS 20\*\*\* в **70,3%** случаев был **достигнут ответ**



**Снижение** выраженности **ночной боли** в **2 раза**: с 6,3 до 3,0



**Снижение** индекса **PSQI\*\*\*\*** в **1,5 раза**: с 8,0 до 5,2



**Серьезных нежелательных явлений** за время исследования зафиксировано **не было**

1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП) в отношении лекарственного препарата Тексаред® таблетки 20 мг, ЛП-№(007956-РГ-РУ) от 04.12.2024.

\*Индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) показатель самочувствия пациента определяющийся на основании оценки аксиальной и периферической боли, скованности и энзопатий.

\*\*Индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — оценка активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Индекс ASDAS основан на комбинированной оценке субъективных ощущений пациента и лабораторных признаков воспаления (СОЭ или СРБ).

\*\*\*ASAS 20 (Assesment of Spondyloarthritis International Society), который показывает улучшение не менее чем на 20% и не менее чем на 1 пункт по ЧРШ от 0 до 10 как минимум в трех доменах ASAS из четырех: оценка боли и оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ; оценка функциональных нарушений по индексу BASFI; оценка активности АС по индексу BASDAI (среднее значение 5 и 6 вопросов), при условии, что в оставшемся домене не должна быть ухудшения.

\*\*\*\*Индекс PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) — Питтсбургский индекс качества сна, клинический опросник, предназначенный для оценки общего качества сна по семи компонентам: субъективное качество сна, время засыпания, продолжительность сна, эффективность сна, нарушение сна, прием снотворного и дневная дисфункция.



# ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

**Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, Е.Л. Насонов**

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Асеева Елена Александровна, [eaasseeva@mail.ru](mailto:eaasseeva@mail.ru)  
**Contacts:** Elena Aseeva, [eaasseeva@mail.ru](mailto:eaasseeva@mail.ru)

**Поступила** 21.07.2025  
**Принята** 16.09.2025

Глюокортикоиды (ГК) остаются незаменимыми препаратами для лечения системной красной волчанки (СКВ), поскольку не существует других альтернатив, способных так быстро копировать активность заболевания. Тем не менее накопление необратимых повреждений органов (катаракта, остеопороз, сахарный диабет и т. д.) значительно ограничивает их использование. В данной статье рассматриваются современные взгляды ведущих ревматологов на лечение ГК пациентов с СКВ, а именно три основных принципа: а) использование пульс-терапии 6-метилпреднизолоном для индукции ремиссии не только при тяжелом течении заболевания; б) ограничение начальной дозы преднизолона до  $<30$  мг/сут. с быстрым снижением до поддерживающей дозы  $<5$  мг/сут.; в) персонифицированный подход к стратегии отмены ГК. Долгосрочная терапия гидроксихлорохином и раннее назначение иммуносупрессивной терапии помогут достичь этих целей.

**Ключевые слова:** глюокортикоиды, системная красная волчанка, пульс-терапия

**Для цитирования:** Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Эволюция взглядов на использование глюокортикоидов при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):421–431.

## NEW STRATEGY FOR GLUCOCORTICOID USE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Elena A. Aseeva, Sergey K. Soloviev, Evgeny L. Nasonov

Glucocorticoids (GC) continue to be indispensable drugs for the treatment of systemic lupus erythematosus, since there are no other alternatives that can so quickly stop the activity of the disease. However, the accumulation of irreversible damage to organs (cataracts, osteoporosis, diabetes mellitus, etc.) significantly limits their use. This article examines the current views of leading rheumatologists on the treatment with GC in patients with SLE, namely three main principles: a) the use of pulse therapy with 6-methyl prednisone to induce remission not only in severe cases of the disease; b) limiting the initial doses of prednisone to  $<30$  mg/day, with a rapid decrease to maintenance dose  $<5$  mg/day; c) a personalized approach to the GC withdrawal strategy. Long-term hydroxychloroquine therapy and early implementation of immunosuppressive therapy will help achieve these goals.

**Key words:** glucocorticoids, systemic lupus erythematosus, pulsed therapy

**For citation:** Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. New strategy for glucocorticoid use in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):421–431 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-421-431

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – тяжелое, потенциально смертельное хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся системным иммуновоспалительным (аутоиммунным) поражением жизненно важных органов и чрезвычайным разнообразием клинических проявлений [1]. После успешного применения кортизона для лечения ревматоидного артрита Филиппом Хенчем в 1948 г. глюокортикоиды (ГК) становятся основным средством для лечения пациентов с СКВ [2]. Яркий эффект первых ГК (кортизона, кортикотропина и адренокортикотропина) у пациентов с СКВ представлен в работах E. Dubois (1954) и J. Posnick (1963) [3, 4]. В монографии В.А. Насоновой, опубликованной в 1972 г., подчеркивается, что без лечения ГК погибало до 70% пациентов с СКВ; при длительном адекватном лечении ГК средняя продолжительность жизни пациентов с острым вариантом течения СКВ увеличивалась до  $52,6 \pm 4,0$  мес. (4,5 года) против  $18,8 \pm 2,3$  мес. (1,5 года) при курсовом

лечении [5]. Тем не менее в последующие десятилетия было показано, что выраженный терапевтический эффект ГК сопровождается развитием широкого спектра нежелательных явлений (НЯ), в том числе приводящих к накоплению необратимых повреждений внутренних органов (НПВО) [6–10]. Установлено, что токсичность ГК в значительной степени зависит от дозы и времени воздействия. Высокая среднесуточная и кумулятивная дозы ГК связаны с возникновением сердечно-сосудистых осложнений, остеопоротических переломов и остеонекроза [9]. Пороговые значения доз преднизолона (ПН), превышение которых сопровождается увеличением риска развития НЯ в течение 5 лет, составляют 32,6 мг/сут. в течение первого месяца и 7,38 мг/сут. в течение первого года лечения независимо от активности заболевания и доз ГК, назначаемых со 2-го по 5-й год наблюдения за пациентами [10]. Тем не менее, несмотря на хорошо известный профиль НЯ при длительном приеме ГК, они остаются терапией «первой

линии», рекомендованной во всех руководствах по лечению СКВ. Следовательно, существует насущная необходимость разработки схем лечения ГК, которые могут обеспечить быстрый и долгосрочный контроль активности СКВ при одновременном снижении частоты развития НЯ.

В настоящей работе представлен анализ современных данных, касающихся применения ГК при СКВ для снижения активности заболевания и проведения поддерживающей терапии, а также обсуждение волнующей ревматологов проблемы – отмены ГК при достижении ремиссии.

### Механизмы действия глюкокортикоидов: геномные и негеномные

Механизмы действия ГК связаны с их мощными геномными и негеномными эффектами, приводящими к ингибиции факторов транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), AP-1 (activating protein-1), JAK-STAT (Janus kinases – signal transducer and activator of transcription proteins) и других, регулирующих синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, участвующих в патогенезе СКВ, включая интерлейкин (ИЛ) 1 $\alpha$ /β, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон (ИФН) γ, фактор некроза опухоли (ФНО) α, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) [11–24]. ГК оказывают специфическое воздействие более чем на 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [25]. Геномный и негеномный механизмы действия ГК прекрасно представлены в статье Е.Л. Насонова, опубликованной еще в 1999 г. [13]. Геномный путь начинается со связывания ГК с цитозольным ГК-рецептором (цГК). Комплекс ГК-цГК транслоцируется в ядро, где он ингибирует активность факторов транскрипции, AP-1 и NF- $\kappa$ B. В результате этого взаимодействия (трансгрессии) происходит снижение синтеза провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ФНО-α, которое способствует уменьшению активности воспаления [14, 15]. По мере увеличения внутриядерной концентрации комплекса ГК-цГК возникает трансактивация [16]. Трансактивация в основном ответственна

за большинство связанных с ГК метаболических НЯ, усиливая глюконеогенез, инсулинорезистентность, атрофию кожи и резорбцию костей [17]. Процессы трансгрессии и трансактивации тесно связаны между собой – так, что токсичность ГК увеличивается параллельно с противовоспалительным действием по мере того, как геномный путь становится более активным [18]. Напротив, негеномный путь напрямую не влияет на экспрессию генов. Описаны три основных механизма, опосредованных комплексом ГК-цГК (на цитозольном уровне), мембранными связанными ГК рецептором (мГР) или неспецифическими взаимодействиями с клеточными мембранами. Результатирующая дезактивация фосфолипазы А2, снижение активности лимфоцитов через p38 митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK, mitogen-activated protein kinases), а также уменьшение активности трансмембранных цикла кальция и натрия в сочетании с ингибированием продукции АТФ приводят к модуляции иммунных клеток, характеризующейся быстрым началом действия (менее чем через 15 минут) и отсутствием геномной трансактивации с последующим снижением метаболических НЯ ГК. Кроме того, активация мГР негеномным путем также может модифицировать экспрессию генов, тем самым усиливая будущие противовоспалительные эффекты геномного пути ГК [19–21].

В зависимости от используемого ГК и применяемой дозы отмечается преобладание геномных или негеномных механизмов действия. Низкие дозы ГК (до 7,5 мг/сут. ПН или эквивалента) насыщают цГР менее чем на 50% и имеют низкую противовоспалительную активность, но частота НЯ при их использовании также невелика. При дальнейшем насыщении цГР активность и токсичность геномного пути возрастают. По мере увеличения дозы ГК до 30 мг/сут. цГР постепенно насыщаются более чем на 50%, и почти полное насыщение происходит при дозах от 30 до 100 мг/сут. Таким образом, при дозе более 30 мг/сут. ПН геномно-опосредованные противовоспалительные и токсические эффекты близки к максимальным. Напротив, активация негеномного пути начинается при дозах, эквивалентных более 100 мг/сут. ПН [22]. В этом случае достигается быстрый и мощный

**Таблица 1.** Пути и механизмы реализации эффектов глюкокортикоидов [26]

Сравнительная характеристика путей реализации противовоспалительного эффекта различных ГК (у. е.)		
Глюкокортикоиды	Геномный путь	Негеномный путь
Кортизол/гидрокортизон	1	Низкий
Преднизон/преднизолон	4	4
Метилпреднизолон	5	10–15
Дексаметазон	20–30	20
Бета-метазон	20–30	<4
Механизмы реализации эффекта ГК		
Параметры	Геномный путь	Негеномный путь
Объект воздействия	Весь организм	Воспалительные клетки
Механизм действия	Геномная модуляция	Связывание мембранных рецептора и подавление внутриклеточных воспалительных путей
Начало действия	~ через 4–6 ч	~ через 15 мин
Сатурация дозы, обеспечивающей иммуносупрессивное и противовоспалительное действие	~100% при дозе, эквивалентной от 30 до 40 мг/сут. ПН	Не известно
Минимальная эффективная доза	Эквивалентна 2,5–5 мг/сут. ПН	Эквивалентна более 100 мг/сут. ПН
Максимальная эффективная доза, минимизирующая побочное действие	Эквивалентна 30–40 мг/сут. ПН	500 мг МП в сутки
Увеличение урона по мере повышения суммарной дозы	Доказано	Не доказано

**Примечание:** ГК – глюкокортикоиды; ПН – преднизолон; МП – метилпреднизолон

противовоспалительный эффект с дополнительным преимуществом, заключающимся в подготовке иммунных клеток к предстоящим геномным эффектам без значительного увеличения токсичности [23]. Максимальное иммуномодулирующее действие достигается при дозах выше 250 мг/сут.; в то же время при использовании пульс-терапии в дозе выше 500 мг/сут. дополнительных клинических преимуществ не наблюдается [24, 25]. Дексаметазон (ДМ) и метилпредназолон (МП) обладают соответственно в 5 и 3 раза большей активностью, чем ПН, в активации негеномных механизмов, что делает их предпочтительными препаратами для проведения высокодозной пульс-терапии [26].

Данные, касающиеся реализации геномных и негеномных эффектов ГК, суммированы в таблице 1.

В процессе пульс-терапии ГК обеспечивается участие негеномных механизмов и тем самым быстрый и мощный противовоспалительный эффект в дебюте острой СКВ или при выраженным обострении заболевания. Проведение пульс-терапии может позволить использовать более низкие дозы ГК, назначаемые в таблетированной форме, и быстрее снижать их дозу, тем самым уменьшая НЭ, связанное с геномным эффектом. Было показано, что проведение пульс-терапии МП в дозе до 500 мг/сут. в течение 3 дней не приводит к увеличению частоты инфекций, накоплению НПВО и недостаточности надпочечников, которые обычно наблюдаются при назначении таблетированных ГК в средних и высоких дозах [27]. Результаты наблюдательных исследований подтверждают более быстрое достижение ремиссии и снижение числа НПВО при использовании схем, сочетающих пульс-терапию со сниженными дозами ПН [28, 29]. О высокой частоте ремиссии при волчаночном нефрите (ВН) на фоне пульс-терапии в сочетании с ритуксимабом (РТМ) и мофетилом миофенолатом (ММФ) без пероральных ГК сообщалось М.В. Condon и соавт. [30], которые к 52-й неделе лечения добились достижения частичной ремиссии у 52%, полной – у 34% из 50 пациентов. Протокол лечения состоял из двух инфузий РТМ по 1000 мг в сочетании с 500 мг МП в 1-й и 15-й день с последующим применением ММФ. Результаты двух рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при ВН показали возможность использования ПН по 22,5–35 мг/сут. в зависимости от веса пациента в комбинации с ММФ и низких начальных доз ПН 20–25 мг/сут. со снижением к 16-й неделе

лечения до 2,5 мг/сут. в комбинации с ММФ и воклоспорином (ингибитор кальциневрина, участвующего в активации Т-клеток) [31, 32].

### Дозозависимые нежелательные явления глюкокортикоидов

ГК являются препаратами выбора при острых формах СКВ, ассоциирующихся с жизнеугрожающими осложнениями и риском развития инфекций, затрудняющих проведение терапии иммуносупрессивными и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), а также при обострении СКВ во время беременности. В то же время накопление НПВО является важным предиктором смертности при СКВ [33]. По данным клинических исследований, высокие дозы ГК ( $>30$  мг/сут.) ассоциируются с НЯ, включая развитие НПВО, в то время как низкие дозы и пульс-терапия ГК обладают хорошими профилями безопасности [34, 35]. Материалы исследования когорты пациентов (Университет Джона Хопкинса, США) свидетельствуют о том, что увеличение дозы ПН на 1 мг/сут. ассоциируется с увеличением риска развития НПВО на 2,8%, а дозы  $\geq 7,5$  мг/сут. (по сравнению с  $<7,5$  мг/сут.) статистически значимо связаны с повышением риска развития катаракты (отношение шансов (ОШ) – 2,41), остеопоротических переломов (ОШ=2,16) и сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ=1,54) [36]. Средняя продолжительность наблюдения составила 6 лет, и было включено почти 2300 пациентов, что дает важную информацию об изменениях, происходящих в первые годы заболевания. В другом исследовании, основанном на анализе той же группы больных, оценивалось влияние кумулятивной дозы ПН на динамику числа НПВО при СКВ. Дозы были разделены на пять уровней: 0,  $<180$ , 180–360, 360–540 и  $>540$  мг/мес. Установлено, что риск нарастания количества НПВО увеличивался в 1,16 раза при кумулятивной дозе 180 мг/мес. (что эквивалентно 6 мг/сут.) и в 2,51 раза – при кумулятивной дозе  $>540$  мг в месяц по сравнению с пациентами, не принимавшими ГК. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение низкими дозами ПН не приводит к существенному увеличению риска НПВО, но доза ПН $>7,5$  мг значительно увеличивает риск их накопления (табл. 2).

**Таблица 2.** Нежелательные явления в зависимости от дозы и длительности терапии глюкокортикоидами [37]

Низкие дозы (<5–7,5)		Высокие дозы		
Ранние (<6 мес.)	Отдаленные (>6 мес.)	Периодическая пульс-терапия	Ранние (<6 мес.)	Отдаленные (>6 мес.)
Остеопороз	Катаракта	Острые сосудистые осложнения	Кардиоваскулярные и цереброваскулярные расстройства	Инфекции
Гипергликемия	Психические расстройства	Гипергликемия	Авааксулярные некрозы	Синдром Кушинга
Синдром Кушинга	Остеопороз	Гипертензия	Миопатия	Инсулинорезистентность
Гипертензия	Инфекции	Авааксулярные некрозы	Расстройства настроения	Остеопороз
Глаукома	Кардиоваскулярные расстройства	Психоз	Психические расстройства	Катаракта
Психические расстройства	Дermatologические проблемы		Инсулинорезистентность	Глаукома
Нарушение сна			Дислипидемия	Дermatologические проблемы
Дermatologические проблемы			Глаукома	Дислипидемия
			Остеопороз	Гипертензия
			Дermatologические проблемы	

## Современные рекомендации по лечению системной красной волчанки

В связи с вышеизложенным в ревматологической практике пересматривается подход к дозировке ГК и длительности их применения, что связано с использованием препаратов, контролирующих активность заболевания и обеспечивающих стероидосберегающий эффект. S. Porta и соавт. [26] обращают внимание на отраженную в новых рекомендациях смену парадигмы лечения пациента с СКВ (рис. 1).

Ранее ревматологи в дебюте заболевания использовали высокодозную пульс-терапию в сочетании с высокими дозами ГК 1 мг/кг и лечение ГК продолжалось в течение неопределенного долгого времени. Иммуносупрессивные препараты, последним из которых был гидроксихлорохин (ГХ), назначались при улучшении состояния. Подавляющее большинство российских ревматологов легко узнают использованную ими тактику лечения пациента с СКВ. Что же предлагает новая парадигма?

Согласно современным рекомендациям (табл. 3), при установлении диагноза или при обострении СКВ без поражения почек к 6-му месяцу и при ВН к 12-му месяцу необходимо достичь ремиссии по DORIS (Definition of Remission in Systemic Lupus Erythematosus (SLE)) или низкой активности по LLDas (Lupus Low Disease Activity State) [38–46]. С этой целью обычно рекомендуется усиление иммуносупрессивной терапии. Также общепринятым при СКВ как с почечными, так и с внепочечными проявлениями является применение ГХ в дозе 5 мг на 1 кг веса [43], который первым назначается и последним отменяется при этом заболевании. Что касается назначения ГК, то оно обычно характеризуется расплывчатой формулой «минимально возможная доза в течение как можно более короткого периода времени». Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г. [43] предлагают назначать ГК пациентам с СКВ только при наличии четких показаний; дозировка ГК зависит

от активности заболевания и имеющихся клинических проявлений СКВ. Начиная с 2019 г. прослеживается тенденция к использованию более низких доз ГК (0,5 мг/кг в сутки) вместо ранее широко используемых 1 мг/кг в сутки. Это означает, что следует рассматривать назначение не классических 60 мг/сут. в пересчете на ПН, а не более 30–40 мг/сут. Также наблюдается тенденция к использованию пульс-терапии в дозах от 125 до 500 мг, а не традиционных 1000 мг за одну инфузию. Акцент во всех рекомендациях делается на пульс-терапию 6-МП, иногда дексаметазоном, а не ПН, как принято в России. Этому есть уже приведенное выше обоснование. Последние рекомендации Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2024 г. предполагают вначале проводить трехдневную пульс-терапию 6-МП в дозе 250–1000 мг/сут. в течение 3 дней и только затем инициировать пероральный прием ГК <0,5 мг/кг/сут. в пересчете на ПН (максимальная доза – 40 мг/сут.) с уменьшением до целевой дозы (до ≤5 мг/сут.) к 6-му месяцу [45, 46]. Интересные данные приводят G. Figueroa-Parga и соавт. [47]. Они провели метаанализ РКИ у 3231 пациента с ВН, в которых применялся протокол лечения ГК в сочетании с МФМ или циклофосфаном (ЦФ). При назначении ПН в дозе 60 мг/сут. (без пульс-терапии) развитие полного почечного ответа (ППО) достигалось у 34,6% пациентов, но значительно возрастал риск развития серьезных инфекций (до 12,1%; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 9,3–14,9) и летальных исходов (до 2,7%; 95% ДИ: 0,0–5,3), а при использовании перорального ПН в дозе 25 мг/сут. (без пульс-терапии) эти показатели составили 19,5% (95% ДИ: 7,3–31,5), 3,2% (95% ДИ: 2,4–4,0) и 0,2% (95% ДИ: 0,0–0,4) соответственно. Добавление пульс-терапии ГК повышало частоту ППО и выживаемости, но не влияло на частоту серьезных инфекций. Можно сделать вывод, что более высокая доза ГК в дебюте ВН повышает риск инфекций и летальных исходов, а пульс-терапия может быть альтернативой высоким дозам ГК перорально.



**Рисунок 1. Классическая и новая парадигмы в лечении системной красной волчанки (СКВ): ПТ – пульс-терапия; МП – метилпреднизолон**

**Таблица 3.** Рекомендуемые дозы глюкокортикоидов в рекомендациях по лечению системной красной волчанки

Рекомендации	Клинические условия	Пульс-терапия	Начальная доза преднизолона	Схема снижения	Поддерживающая терапия	Схема прекращения приема ГК
EULAR (2019) [40]	Легкое или умеренное обострение	Не указано	≤0,5 мг/кг/сут.	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение		Не указано.
	Выраженное обострение/ поражение жизненно важных органов	Следует рассмотреть дозу МП 250–1000 мг/сут. в течение 1–3 дней	0,5–0,7 мг/кг/сут.	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение	≤7,5 мг/сут.	По возможности прекратить прием иммуносупрессивных препаратов. Быстрое начало приема иммуносупрессивных препаратов может ускорить прекращение приема ГК.
GLADEL/PANLAR (2019) [41]	BH	Не указано	1–2 мг/кг/сут., максимум – 60 мг/сут. для лечения пациентов с СКВ детского возраста. Для взрослых пациентов схема не предлагается	Не указано. Минимальные дозы за кратчайший период	≤7,5 мг/сут.	Не указано
	Диффузное альвеолярное кровотечение	Указано; никакой конкретной схемы не предложено	Не указано			
EULAR/ERA-EDTA (2020) [42]	BH III–IV классов	Общая доза МП 500–2500 мг в зависимости от тяжести заболевания	ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут.	ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут. в течение 4 нед., снижение до ≤7,5 мг/сут. к 3–6-му мес.	≤7,5 мг/сут.	Не уточняется. Постепенная отмена лечения (сначала ГК, затем иммуносупрессивные препараты), когда полный клинический ответ сохраняется не менее 3–5 лет.
	BH V класса		ПН 20 мг/сут	Снижение дозы ПН до ≤5 мг/сут. к 3-му мес.	≤5 мг/сут.	
EULAR (2023) [43]		ПН ≤20 мг/сут. при легком и среднетяжелом заболевании. Дозу МП 125–1000 мг/сут. в течение 1–3 дней можно рассматривать при обострениях средней и тяжелой степени	ПН 0,3–0,5 мг/кг/сут. при тяжелом/ с поражением жизненно важных органов заболевании (до 0,7–0,8 мг/кг/сут. в отдельных случаях)	Не указано. Рекомендуется постепенное снижение	≤5 мг/сут.	Не указано. Прекратить, когда это возможно.
		МП в дозе 500 мг (от 250 до 1000 мг/сут.) в течение 1–3 дней в качестве индукционной терапии. Для индукционной терапии активного BH может рассматриваться режим с коротким курсом пульс-терапии МП и сниженными дозами ГК, если и почечные, и экстраренальные проявления демонстрируют положительную динамику	ПН снижают до 7,5 мг/сут. на 17–18-й нед., до 5 мг/сут. на 21–24-й нед. ИЛИ ПН 0,8–1 мг/кг/сут. ИЛИ ПН 0,6–0,7 мг/кг/сут. ИЛИ ПН 0,5–0,6 мг/кг/сут. (максимум 40 мг/сут.)	ПН снижают до 7,5 мг/сут. на 17–18-й нед., до 5 мг/сут. на 21–24-й нед. ИЛИ ПН снижают до 7,5 мг/сут. к 9–10-й нед., до 5 мг/сут. к 11–12-й нед., до 2,5 мг/сут. к 13–14-й нед.	≤7,5 мг/сут.	К концу индукционной фазы лечения целью является снижение у большинства пациентов суточной дозы преднизолона (или эквивалента) до ≤7,5 мг, а при возможности и меньше. В ходе поддерживающей терапии доза ГК должна быть снижена до минимальной, за исключением тех случаев, когда ГК требуются для лечения внепочечных проявлений СКВ. Отмена ГК может рассматриваться в случаях, когда полный клинический почечный ответ сохраняется в течение ≥12 месяцев
KDIGO (2024) [44]	BH III–IV классов					
ACR (2024) [45, 46]	BH III–V классов	Схема ГК не указана	При подозрении на BH следует незамедлительно назначить лечение ГК для подавления острого воспаления в ожидании результатов гистологического исследования биоптата почки. Рекомендуется пульс-терапия МП в дозе 250–1000 мг/сут. в течение 3 дней, затем пероральный прием ГК ≤0,5 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон (максимальная доза – 40 мг/сут.) с уменьшением до целевой дозы ≤5 мг/сут. к 6-му месяцу.	При подозрении на BH следует незамедлительно назначить лечение ГК для подавления острого воспаления в ожидании результатов гистологического исследования биоптата почки. Рекомендуется пульс-терапия МП в дозе 250–1000 мг/сут. в течение 3 дней, затем пероральный прием ГК ≤0,5 мг/кг/сут. в пересчете на преднизолон (максимальная доза – 40 мг/сут.) с уменьшением до целевой дозы ≤5 мг/сут. к 6-му месяцу.	Общая продолжительность терапии для пациентов, у которых наблюдается полный почечный ответ, составляет 3–5 лет	

**Примечание:** ГК – глюкокортикоиды; EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); МП – метилпреднизолон; GLADEL – Латиноамериканская группа по изучению волчанки (Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus); PANLAR – Панамериканская лига ассоциаций ревматологов (Panamerican League of Associations for Rheumatology); BH – волчаночный нефрит; СКВ – системная красная волчанка; ERA-EDTA – Европейская ассоциация по изучению почек – Европейская ассоциация диализа и трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association); ПН – преднизолон; KDIGO – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек (Kidney Disease: Improving Global Outcome); ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology).

**Таблица 4.** Схемы снижения дозировки преднизолона в зависимости от начальной дозы

Сроки	Начальная доза преднизолона 0,8–1,0 мг/кг/сут.	Начальная доза преднизолона 0,6–0,7 мг/кг/сут.	Начальная доза преднизолона 0,5–0,6 мг/кг/сут.
Неделя 0–2	0,8–1,0 мг/кг/сут. (макс. 80 мг)	0,6–0,7 мг/кг/сут.	0,5–0,6 мг/кг/сут. (макс. 40 мг)
Неделя 3–4	0,6–0,7 мг/кг/сут.	0,5–0,6 мг/кг/сут.	0,3–0,4 мг/кг/сут.
Неделя 5–6	30 мг/сут.	20 мг/сут.	15 мг/сут.
Неделя 7–8	25 мг/сут.	15 мг/сут.	10 мг/сут.
Неделя 9–10	20 мг/сут.	12,5 мг/сут.	7,5 мг/сут.
Неделя 11–12	15 мг/сут.	10 мг/сут.	5 мг/сут.
Неделя 13–14	12,5 мг/сут.	7,5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 15–16	10 мг/сут.	7,5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 17–18	7,5 мг/сут.	5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 19–20	7,5 мг/сут.	5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 21–24	5 мг/сут.	<5 мг/сут.	2,5 мг/сут.
Неделя 25 и далее	<5 мг/сут.	<5 мг/сут.	<2,5 мг/сут.

В большинстве рекомендаций установлена целевая поддерживающая доза ПН <5–7,5 мг/сут., но не предусмотрена конкретная схема снижения дозы, за исключением последних рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) по лечению ВН [44]. Схемы снижения дозировки ПН в зависимости от величины начальной дозы представлены в таблице 4.

Следует отметить, что обновленные рекомендации EULAR (2023) ограничивают поддерживающую дозу ПН до <5 мг/сут. и расширяют показания к пульс-терапии МП от 125 до 1000 мг/сут. в течение 1–3 дней пациентам как с умеренной, так и с высокой активностью СКВ [43]. Во время беременности для профилактики или лечения обострений СКВ можно использовать низкие дозы пероральных ГК. Предлагается лечение умеренных/тяжелых обострений с помощью пульс-терапии 6-МП [40, 42].

По мнению группы авторитетных греческих ревматологов [48], несмотря на гетерогенность СКВ, основные цели лечения могут быть применимы ко всем пациентам. К ним относятся: 1) контроль активности заболевания; 2) профилактика обострений заболевания; 3) минимизация накопления НПВО; 4) предотвращение токсичности лекарств; 5) улучшение качества жизни (КЖ) пациента. Для достижения первых двух целей, а именно контроля активности заболевания и профилактики обострений,

рекомендовано применять следующий подход к лечению, позволяющий предотвратить развитие НПВО и улучшить КЖ пациента с СКВ:

1. Не отменять ГХ.
2. Использовать пульс-терапию 6-МП и разумно снижать дозу ГК.
3. Как можно раньше назначать иммуносупрессивные препараты.
4. Применять ГИБП, если нет «ответа» на стандартную терапию в течение 3–6 мес.
5. Тщательно мониторировать серологические показатели активности (уровень антител к ДНК, С3- и С4-компонентов комплемента).

Для снижения риска НЯ рекомендуется следующее:

1. При достижении ремиссии назначать ГХ в дозе <200 мг/сут.
2. Избегать назначения ГК в начальной дозе 1 мг/кг веса; стремиться к снижению поддерживающей дозы до <7,5 мг/сут.
3. Избегать высоких доз и длительной терапии ЦФ.
4. Уменьшать дозы иммуносупрессивных препаратов при сохранении ремиссии в течение более 12 мес.

Предлагается также изменить подход к назначению системных ГК (рис. 2), а вопрос о назначении пульс-терапии и выборе доз ГК решать в зависимости от активности заболевания.

#### Выбор дозы ГК в зависимости от активности заболевания



**Рис. 2.** Алгоритм терапии глюкокортикоидами (ГК) у пациентов с активной системной красной волчанкой: ПТ – пульс-терапия; МП – метилпреднизолон

## Отмена глюкокортикоидов при системной красной волчанке

Эта проблема волнует всех ревматологов, занимающихся лечением пациентов с СКВ, и не возникает у ревматологов, которые редко в своей клинической практике сталкиваются с такими пациентами, поскольку данные специалисты убеждены, что это невозможно. Интересное мнение представлено испанскими ревматологами (протокол Lupus Cruces) [7, 29, 49], которые считают, что после достижения длительной клинической ремиссии при низкой дозе перорального ПН (<2,5–5 мг/сут.) не следует форсировать отмену ГК. Предпочтительней тщательно обсудить вопрос об отмене терапии ГК только у тех пациентов, которые находятся в клинической ремиссии в течение по крайней мере нескольких лет, причем конкретный промежуток времени зависит от тяжести клинической картины и предшествующего возникновения рецидивов при прекращении терапии ГК. Перед попыткой отмены ПН рекомендуется постепенно снижать дозы и отменять иммunoупрессивные препараты. Следует медленно снижать дозу ПН в течение как минимум 3–6 мес. до его окончательной отмены. Прием ГХ должен продолжаться в течение неопределенного длительного времени. Тем не менее даже при такой тактике у некоторых пациентов отмена ГК приводит к обострению. В таких случаях повторная попытка отмены ГК может быть предпринята через несколько лет. Некоторым пациентам с СКВ приходится принимать поддерживающую дозу ПН (<2,5 мг/сут.) в течение длительного времени, чтобы свести к минимуму риск повторной реактивации заболевания. В этом случае длительный прием «сверхнизких» доз ПН не должен быть поводом для опасений. Мы согласны с мнением испанских коллег, но считаем, что вначале необходимо снизить дозу ПН до минимальной и только затем отменять иммunoупрессивную терапию. Теоретически возможно прекращение терапии ГК у больных СКВ со стабильной ремиссией [50]. Однако пока не удалось определить оптимальную продолжительность лечения ГК и разработать критерии повышенного риска обострения после прекращения терапии. Интернет-опрос 130 врачей из 30 стран показал, что на желание отменить ПН влияли имеющиеся у пациента стойкие серологические нарушения, отражающие активность СКВ, длительность ремиссии, поражение жизненно важных органов в анамнезе и использование ПН в сочетании с ГХ в отдельности или в рамках схемы комбинированной терапии ГХ и иммunoупрессивными препаратами [51]. По данным метаанализа 4 РКИ и 6 наблюдательных когортных исследований, в которых приняли участие 1818 пациентов с СКВ (у 58% из них был прекращен прием ГК), установлено, что при отмене ГК нарастала частота общих обострений (различие рисков (РР) – 0,13; 95% ДИ: 0,03–0,23;  $p = 0,008$ ), а также увеличивалось количество тяжелых обострений (РР=0,02; 95% ДИ: 0,00–0,05;  $p = 0,04$ ), в то время как в наблюдательных когортах частота обострений СКВ при отмене ГК и на поддерживающем лечении ГК была одинаковой [52]. Очевидно, что к отмене ГК у пациентов с СКВ следует подходить с осторожностью, и необходимы дополнительные исследования, чтобы определить то, какие пациенты могут безопасно прекратить прием ГК. L. Ji и соавт. [53] проанализировали возможные факторы риска обострения заболевания при отмене ГК у 635 пациентов (9 исследований) с СКВ, у которых была прекращена терапия ГК (99,5% из них находились в состоянии клинической ремиссии до отмены ГК). Серологически активная, но клинически неактивная форма ре-

миссии была связана с повышенным риском развития обострения после отмены ГК (ОШ=1,78; 95% ДИ: 1,00–3,15). Пожилой возраст и одновременный прием ГХ снижали риск обострения (взвешенная средняя разница (ВСР) –2,04; 95% ДИ: –4,15––0,06 для возраста; ОШ=0,50; 95% ДИ: 0,23–1,07 для ГХ). Не наблюдалось статистически значимой связи с полом (ОШ=1,75; 95% ДИ: 0,59–5,20), продолжительностью заболевания (ВСР=–11,91; 95% ДИ: –27,73––3,91), продолжительностью ремиссии (ВСР=–8,55; 95% ДИ: –33,33––16,23), продолжительностью лечения ГК (ВСР=–10,10; 95% ДИ: –64,09––43,88), сопутствующей иммunoупрессивной терапией (ОШ=0,86; 95% ДИ: 0,48–1,53). Среди больных СКВ, прекративших прием ГК, более молодой возраст и иммunoологическая активность были потенциальными факторами риска обострения. При этом прием ГХ, а не иммunoупрессивная терапия ассоциировался со снижением риска обострения заболевания [53]. Исследование PRESS, проведенное китайскими ревматологами, показало, что частота обострений через 33 недели после начала наблюдения в группе без ГК, группе ГХ и группе ГК+ГХ составила 26,1, 11,2 и 4,7% соответственно [54]. Авторы предлагают отменять ГК у пациентов с СКВ, находящихся в состоянии клинической ремиссии, но сохранять поддерживающую терапию ГХ, который способствует предотвращению рецидива заболевания после отмены ГК. В то же время исследование GULP (Glucocorticoid Use in newly diagnosed SLE Patients) предоставило реальные доказательства успешного снижения и поддержания доз ПН <5 мг/сут., которое не было связано с более высоким риском рецидива заболевания по сравнению с другими пороговыми дозами ГК [55]. Снижение дозы ПН <5 мг/сут. и поддержание ее в течение всего периода наблюдения ассоциировалось с меньшим накоплением НПВО без существенного увеличения риска рецидива заболевания по сравнению с пациентами, которые не снижали дозу преднизолона ниже 5 мг/сут. По мнению Y. Tanaka [56], лечение активного ВН следует начинать с терапии ГК, включая проведение «быстрой и эффективной противовоспалительной и иммunoупрессивной пульс-терапии, чтобы свести к минимуму разрушение нефрона». Ранняя комбинированная терапия ГХ, иммunoупрессивными препаратами и ГИБП необходима для улучшения почечной выживаемости, минимизации риска обострений и уменьшения числа НЯ, связанных с приемом ГК. В течение первых 6 месяцев терапии дозу ГК следует снизить до <5 мг/сут., однако после 3 лет поддерживающей терапии для предотвращения рецидива можно рассмотреть возможность отмены ГК при одновременном продолжении иммunoупрессивной терапии. Тем не менее в рутинной практике значительная часть лечащих врачей предпочитает продолжать режим приема низких доз ГК, несмотря на клиническую ремиссию, что связано с опасением развития тяжелого обострения, несмотря на длительную ремиссию. Наш опыт предполагает индивидуальный подход к отмене ГК у больных СКВ, которая возможна у пациентов, получавших активную терапию ГИБП [57, 58]

## Достигим ли стероидосберегающий эффект при использовании генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с системной красной волчанкой?

Безусловно, мы сформулировали вопрос, волнующий многих. ГИБП – мощные современные средства для лечения пациентов с СКВ. В настоящее время при СКВ

применяются три препарата из этой группы: два специально разработанных для пациентов с СКВ – белимумаб (БЛМ) [59] и анифрумаб (АФМ) [60], а также не уступающий им по эффективности, но не имеющий официальной регистрации для лечения СКВ – анти-В-клеточный препарат РТМ, который с большим успехом используется при СКВ в клинической практике [61–63]. А. Ezeonyeji и соавт. [64] в группе пациентов, получающих РТМ, отмечали значительное снижение кумулятивной дозы ПН в течение 6 мес. лечения – в среднем до 1287,3 мг (250–4501,8 мг) по сравнению с 2834,6 мг (0–6802,5 мг) в группе контроля. Успешное применение РТМ, в том числе и возможность снижения дозы ГК, обсуждается и в работах российских ученых, использовавших РТМ для лечения ВН III–IV классов [65]. Установлено также, что БЛМ обладает очевидным стероидосберегающим эффектом. В трех исследованиях – BLISS 52, BLISS 76 и BLISS SC – удалось снизить дозу ГК менее 7,5 мг в сутки у 19, 18 и 18% пациентов соответственно [66–68]. В России БЛМ в реальной клинической практике впервые был использован Е.А. Асеевой и соавт. [69, 70] у 16 пациентов с активной СКВ. В этом исследовании после 6 месяцев лечения удалось статистически значимо снизить дозу ГК; к 12-му месяцу терапии у 6 пациентов доза ГК была снижена на 50% от исходного уровня. Наиболее выраженный стероидосберегающий эффект был достигнут в РКИ по оценке эффективности и безопасности АФМ. В исследованиях TULIP-1 и TULIP-2 за период наблюдения среднесуточная доза ГК <7,5 мг/сут. достигнута у 20,8 и 45,8% пациентов соответственно [71, 72]. Весьма обнадеживающие данные по стероидосберегающему эффекту препарата были получены и в ходе продленной фазы (исследование TULIP LTE) [73]. Так, к 4-му году наблюдения у 34,6% пациентов ГК были полностью отменены, только 9,9% больных продолжали принимать ГК в среднесуточной дозе 7,5 мг, остальные – по 2,5–5 мг в сутки. У 21 пациента с СКВ, получавшего АФМ по программе раннего доступа в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», уже после 3 мес. лечения зафиксировано статистически значимое уменьшение дозы ГК – в среднем с 10,7±5,6 до 7,5±4,0 мг/сут. ( $p<0,001$ ), а через 6 мес. – до 5,2±2,1 мг/сут. ( $p<0,001$ ) [74]. С чем связан такой эффект препарата, не до конца ясно. По данным экспериментальных исследований *in vitro*, ГК обладают низкой способностью блокировать экспрессию ИФН-стимулированных генов, плазмоцитоидные дендритные клетки резистентны к апоптозу, индуцированному ГК [75, 76], а лечение пациентов с гепатитом С препаратами ИФН ассоциируется со снижением чувствительности к ГК [77]. Совсем недавно было показано существование взаимосвязи между экспрессией ГК-регулируемых генов (*IL2R2*, *CD163*, *ALOX15B*, *AMPH*, *VSIG4*), так называемым ГК-автографом, и IFNGS (IFN gene signature) у пациентов с СКВ [20]. Было установлено, что высокая экспрессия ИФН типа I ассоциируется с супрессией ГК-автографа и низкой эффективностью терапии. При этом если ГК в минимальной степени влияют на экспрессию ИФН-индуцированных генов, то ИФН типа I нарушает экспрессию более чем трети генов, индуцированных ГК. Эти данные свидетельствуют о том, что высокая экспрессия ИФН типа I ассоциируется с низкой эффективностью ГК при СКВ и является важным механизмом резистентности к ГК. В целом полученные результаты позволяют сделать принципиально важный вывод о низкой «чувстви-

тельности» генов ИФН типа I к ГК, а высокая экспрессия ИФН типа I, ассоциируясь с низкой эффективностью терапии ГК при СКВ, вероятно, является важным универсальным механизмом, определяющим резистентность к ГК.

В заключение хотелось бы резюмировать обсуждавшиеся материалы положениями из работы D. Martin-Iglesias и соавт. [78], которые дают рекомендации, что необходимо делать и чего не стоит делать ревматологу при лечении пациента с СКВ.

### Необходимо:

1. Назначать ГХ в течение длительного времени, если не подтверждается токсичность.
2. Определять дозировку ГК с учетом активности заболевания.
3. Ограничить поддерживающую дозу ПН до  $\leq 5$  мг/сут. (предпочтительно  $\leq 2,5$  мг/сут.).
4. Использовать 6-МП (125–500 мг/сут. в течение 3 дней) для лечения обострений СКВ.
5. Назначать иммуносупрессивные препараты с самого начала для лечения обострений СКВ.
6. Применять 6-МП при легких обострениях, которые не поддаются лечению ПН в дозе 7,5–10 мг/сут в течение одной недели.
7. Использовать иммуносупрессивные препараты для лечения легких обострений, которые не поддаются лечению ГХ и ПН, в дозе до 5 мг/сут.
8. Рассмотреть возможность прекращения приема ПН после достижения клинической ремиссии в течение как минимум 3–5 лет.
9. Начать отменять ПН после отмены иммуносупрессивных препаратов, постепенно снижая дозу до окончательного прекращения приема.

### Не следует:

1. Назначать ПН в дозах, превышающих 30 мг/сут.
2. Использовать поддерживающую дозу ПН  $> 5$  мг/сут.
3. Применять ГИБП в качестве стратегии снижения дозировки ГК.
4. Отменять ПН, не дождавшись клинической ремиссии, по крайней мере на 3–5 лет.
5. Снижать дозу ПН до нуля за период менее 3 месяцев.
6. Прекращать прием ГХ, если не доказана токсичность.

Давайте попробуем следовать этим рекомендациям для улучшения продолжительности и качества жизни пациентов с таким тяжелым и остающимся загадочным заболеванием, как системная красная волчанка.

*Статья подготовлена в рамках фундаментального исследования № РК 125020501434-1 «Изучение иммунопатологии и подходы терапии при системных ревматических заболеваниях».*

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical hormone in arthritis: Preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949;8:97-104. doi: 10.1136/ard.8.2.97
3. Dubois EL. Systemic lupus erythematosus; early cytologic diagnosis. *Calif Med.* 1954;80(3):154-158.
4. Posnick J. Systemic lupus erythematosus. The effect of corticotropin and adrenocorticoid therapy on survival rate. *Calif Med.* 1963;98(6):308-312.
5. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.:Медицина;1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow:Meditina;1972 (In Russ.)].
6. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1470-1476. doi: 10.1093/rheumatology/keu148
7. Ruiz-Irastorza G, Ugarte A, Ruiz-Arruza I, Khamashta M. Seven years after Hench's Nobel prize: Revisiting the use of glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2020;29(10):1155-1167. doi: 10.1177/096120320930099
8. Panopoulos S, Drosos GC, Konstantonis G, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Generic and disease-adapted cardiovascular risk scores as predictors of atherosclerosis progression in SLE. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000864. doi: 10.1136/lupus-2022-000864
9. Ugarte-Gil MF, Mak A, Leong J, Dharmadhikari B, Kow NY, Reátegui-Sokolova C, et al. Impact of glucocorticoids on the incidence of lupus-related major organ damage: A systematic literature review and meta-regression analysis of longitudinal observational studies. *Lupus Sci Med*. 2021;8(1):e000590. doi: 10.1136/lupus-2021-000590
10. Danza A, Graña D, Soto E, Silveira G, Carlomagno A, Rebella M. Prednisone and long-term damage in systemic lupus erythematosus: Which is the threshold dose? A pilot study. *Lupus*. 2022;31(7):880-884. doi: 10.1177/09612033221093485
11. Buttigereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions: Steroid treatment of rheumatic diseases revisited. *Arthritis Rheum*. 1998;41(5):761-767. doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<761::AID-ART2>3.0.CO;2-M
12. Baschant U, Culemann S, Tuckermann J. Molecular determinants of glucocorticoid actions in inflammatory joint diseases. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;380(1-2):108-118. doi: 10.1016/j.mce.2013.06.009
13. Насонов ЕЛ. Общая характеристика и механизмы действия глюкокортикоидов. *РМЖ*. 1999;(8):4. [Nasonov EL. General characteristics and mechanisms of action of glucocorticoids. *Russian Medical Journal*. 1999;(8):4 (In Russ.)].
14. Eiers AK, Vettorazzi S, Tuckermann JP. Journey through discovery of 75 years glucocorticoids: Evolution of our knowledge of glucocorticoid receptor mechanisms in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(12):1603-1613. doi: 10.1136/ard-2023-225371
15. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1
16. Reichardt SD, Amouret A, Muzzi C, Vettorazzi S, Tuckermann JP, Lühder F, et al. The role of glucocorticoids in inflammatory diseases. *Cells*. 2021; 10(11): 2921. doi: 10.3390/cells10112921
17. Pofi R, Caratti G, Ray DW, Tomlinson JW. Treating the side effects of exogenous glucocorticoids; can we separate the good from the bad? *Endocr Rev*. 2023;44(6):975-1011. doi: 10.1210/endrev/bnad016
18. Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic effects of glucocorticoids: An updated view. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38-49. doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002
19. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: Mechanisms of actions in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133-144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y
20. Northcott M, Gearing LJ, Nim HT, Nataraja C, Hertzog P, Jones SA, et al. Glucocorticoid gene signatures in systemic lupus erythematosus and the effects of type I interferon: A cross-sectional and *in-vitro* study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e357-e370. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00006-0
21. Richter P, Macovei LA, Mihai IR, Cardoneanu A, Burlui MA, Rezus E. Cytokines in systemic lupus erythematosus – focus on TNF- $\alpha$  and IL-17. *Int J Mol Sci*. 2023;24(19):14413. doi: 10.3390/ijms241914413
22. Idborg H, Oke V. Cytokines as biomarkers in systemic lupus erythematosus: Value for diagnosis and drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11327. doi: 10.3390/ijms222111327
23. Aringer M. Inflammatory markers in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2020;110:102374. doi: 10.1016/j.jaut.2019.102374
24. Ding H, Shen Y, Hong SM, Xiang C, Shen N. Biomarkers for systemic lupus erythematosus – a focus on organ damage. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(1):39-58. doi: 10.1080/1744666X.2023.2260098
25. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384-406. doi: 10.1084/jem.20180595
26. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizuetta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med*. 2020;9(9):2709. doi: 10.3390/jcm9092709
27. Danza A, Borgia I, Narváez JI, Baccelli A, Amigo C, Rebella M, et al. Intravenous pulses of methylprednisolone to treat flares of immune-mediated diseases: How much, how long? *Lupus*. 2018;27(7):1177-1184. doi: 10.1177/0961203318768888
28. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: An observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(4):582-591. doi: 10.1002/acr.23322
29. Ruiz-Irastorza G, Ruiz-Estevez B, Lazaro E, Ruiz-Arruza I, Dufau P, Martin-Cascon M, et al. Prolonged remission in SLE is possible by using reduced doses of prednisone: An observational study from the Lupus-Cruces and Lupus-Bordeaux inception cohorts. *Autoimmun Rev*. 2019;18(9):102359. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102359
30. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, Cook HT, Levy JB, Griffith M, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1280-1286. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202844
31. Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus*. 2011;20(14):1484-1493. doi: 10.1177/0961203311418269
32. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF 3rd, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al; AURA-LV Study Group. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int*. 2019;95(1):219-231. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.025
33. Chambers SA, Allen E, Rahman A, Isenberg D. Damage and mortality in a group of British patients with systemic lupus erythematosus followed up for over 10 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(6):673-675. doi: 10.1093/rheumatology/kep062

34. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Perales I, Villar I, Garcia M, Delgado S, et al. Prednisone in lupus nephritis: How much is enough? *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):206-214. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.013
35. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1801-1808. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1801::AID-ANR1>3.0.CO;2-O
36. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus – the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000066. doi: 10.1136/lupus-2014-000066
37. Enríquez-Merayo E, Cuadrado MJ. Steroids in lupus: Enemies or allies. *J Clin Med.* 2023;12(11):3639. doi: 10.3390/jcm12113639
38. Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. *Lancet.* 2019;393(10188):2322-2343. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30237-5
39. Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Койлубаева ГМ, Исаева БГ, Насонов ЕЛ. 10 лет стратегии лечения системной красной волчанки «до достижения цели» (treat-to-target SLE). Обсуждение текущих ограничений и доступные варианты ее внедрения в реальную клиническую практику. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(3):229-238. [Aseeva EA, Solov'yev SK, Pletnev EA, Koilubaeva GM, Issayeva BG, Nasonov EL. Treat-to-target SLE strategy in 10 years: Discussion of current limitations and available options for implementation in real-world clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(3):229-238 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-229-238
40. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089
41. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al.; Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus (GLADEL) and Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1549-1557. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213512
42. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 update of the joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-723. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216924
43. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) lupus nephritis work group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the management of LUPUS NEPHRITIS. *Kidney Int.* 2024;105(1S):S1-S69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
45. Асеева ЕА, Соловьев СК, Плетнев ЕА, Дацина АВ. Рекомендации АСР 2024 г. по скринингу, лечению и ведению пациентов с волчаночным нефритом. *Современная ревматология.* 2025;19(3):27-32. [Aseeva EA, Soloviev SK, Pletnev EA, Dacina AV. 2024 ACR guidelines on screening, treatment, and management of patients with lupus nephritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(3):27-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-3-27-32
46. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-Garcia A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(9):1045-1065. doi: 10.1002/acr.25528
47. Figueroa-Parra G, Cuéllar-Gutiérrez MC, González-Treviño M, Sanchez-Rodríguez A, Flores-Gouyonnet J, Meade-Aguilar JA, et al. Impact of glucocorticoid dose on complete response, serious infections, and mortality during the initial therapy of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis of the control arms of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(9):1408-1418. doi: 10.1002/art.42920
48. Fanouriakis A, Bertsias G. Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2019;6(1):e000310. doi: 10.1136/lupus-2018-000310
49. Paredes-Ruiz D, Ruiz-Irastorza G, Amoura Z. Systemic lupus erythematosus and glucocorticoids: A never-ending story? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37(4):101873. doi: 10.1016/j.beprh.2023.101873
50. Lightstone L, Doria A, Wilson H, Ward FL, Larosa M, Bargman JM. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev.* 2018;17(1):4-10. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.002
51. Ngamjanyaporn P, McCarthy EM, Sergeant JC, Reynolds J, Skeoch S, Parker B, et al. Clinicians approaches to management of background treatment in patients with SLE in clinical remission: Results of an international observational survey. *Lupus Sci Med.* 2017;4(1):e000173. doi: 10.1136/lupus-2016-000173
52. Huang S, Jia Y, Zhang Y, Chen H, Deng C, Fei Y. Effects of glucocorticoid withdrawal on relapse risk in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *iScience.* 2025;28(7):112875. doi: 10.1016/j.isci.2025.112875
53. Ji L, Xie W, Fasano S, Zhang Z. Risk factors of flare in patients with systemic lupus erythematosus after glucocorticoids withdrawal. A systematic review and meta-analysis. *Lupus Sci Med.* 2022;9(1):e000603. doi: 10.1136/lupus-2021-000603
54. Fei Y, Zhao L, Wu L, Zuo X, Li R, Cheng J, et al; PRESS study team. Evaluation and prediction of relapse risk in stable systemic lupus erythematosus patients after glucocorticoid withdrawal (PRESS): An open-label, multicentre, non-inferiority, randomised controlled study in China. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(2):274-283. doi: 10.1136/ard-2024-225826
55. Floris A, Chessa E, Sebastiani GD, Prevete I, Iannone F, Colodanato L, et al.; study group on Early SLE of the Italian Society of Rheumatology (SIR). Glucocorticoid tapering and associated outcome in patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus: The real-world GULP prospective observational study. *RMD Open.* 2022;8(2):e002701. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002701
56. Tanaka Y. Revolutionary changes in the management of lupus nephritis: Towards de-glucocorticoid or no-glucocorticoid. *Drugs.* 2025;85(4):447-455. doi: 10.1007/s40265-025-02156-2
57. Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ, Лила АМ, Койлубаева ГМ. Возможности и перспективы отмены глюкокортикоидов при системной красной волчанке. *Современная ревматология.* 2020;14(1):6-11. [Solov'yev SK, Aseeva EA, Nasonov EL, Lila AM, Koilubaeva GM. Possibilities and prospects for glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):6-11 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-6-11
58. Соловьев СК, Меснянкина АА, Никишина НЮ, Асеева ЕА, Лила АМ. Лечение пациентов с системной красной волчанкой без глюкокортикоидов – миф или реальность? *Современная ревматология.* 2022;16(1):77-83. [Solov'yev SK, Mesnyankina AA, Nikishina NY, Aseeva EA, Lila AM. Treatment of patients with systemic lupus erythematosus without glucocorticoids – myth or reality? *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):77-83 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-77-83
59. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Sci-*

- ence and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
60. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифрулумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(5):537-546. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(5):537-546 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-537-546
61. Насонов ЕЛ. Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539-548. [Nasonov EL. Prospects for anti-B-cell therapy in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
62. Mo S, Li Y, He J, Lin L. Progress of rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1472019. doi: 10.3389/fmed.2024.1472019
63. Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol.* 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
64. Ezeonyeji AN, Isenberg DA. Early treatment with rituximab in newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: A steroid-sparing regimen. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(3):476-481. doi: 10.1093/rheumatology/ker337
65. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, Николаева ЕВ, и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-168. [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Nikolaeva EV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-168 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
66. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-731. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2
67. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, et al.; BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-3930. doi: 10.1002/art.30613
68. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous Belimumab in systemic lupus erythematosus: A fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049
69. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Решетняк ТМ, Лопатина НЕ, Глухова СИ, и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисти®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):31-37. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Reshetnyak TM, Lopatina NE, Glukhova SI, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of Belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):31-37 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
70. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА, Цанян МЭ, Насонов ЕЛ. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):329-335. [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, Tsanyan ME, Nasonov EL. Experience with Belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(3):329-335 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
71. Furie R, Morand EF, Askanase AD, Vital EM, Merrill JT, Kalyani RN, et al. Anifrolumab reduces flare rates in patients with moderate to severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2021;30(8):1254-1263. doi: 10.1177/09612033211014267
72. Merrill JT, Werth V, Furie R, Morand E, Kahlenberg J, Abreu G, et al. Anifrolumab effects on rash and arthritis in patients with SLE and impact of interferon signal in pooled data from phase 3 trials. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:75-76. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.1471
73. Kalunian KC, Furie R, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Tanaka Y, et al. A randomized, placebo-controlled phase III extension trial of the long-term safety and tolerability of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(2):253-265. doi: 10.1002/art.42392
74. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Глухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифрулумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология.* 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Glukhova SI, Shkireeva SY, et al. Efficacy and safety of the type I interferon receptor inhibitor anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus (results of a 6-month study). *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(2):16-24 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-16-24
75. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chauvabel D, Meeker T, et al. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature.* 2010;465(7300):937-941. doi: 10.1038/nature09102
76. Lepelletier Y, Zollinger R, Ghirelli C, Raynaud F, Hadj-Slimane R, Cappuccio A, et al. Toll-like receptor control of glucocorticoid-induced apoptosis in human plasmacytoid dendritic cells (pDCs). *Blood.* 2010;116(18):3389-3397. doi: 10.1182/blood-2010-05-282913
77. Felger JC, Haroon E, Woolwine BJ, Raison CL, Miller AH. Interferon-alpha-induced inflammation is associated with reduced glucocorticoid negative feedback sensitivity and depression in patients with hepatitis C virus. *Physiol Behav.* 2016;166:14-21. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.12.013
78. Martin-Iglesias D, Paredes-Ruiz D, Ruiz-Irastorza G. Use of glucocorticoids in SLE: A clinical approach. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 2):342-353. doi: 10.31138/mjr.230124.uos

Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>  
 Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>  
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления

Е.Л. Насонов<sup>1</sup>, А.С. Авдеева<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>2</sup>, М.Ю. Самсонов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5  
<sup>3</sup>АО «Р-ФАРМ» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5  
<sup>3</sup>R-Pharm, JSC 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111

**Контакты:** Насонов Евгений Львович, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)  
**Contacts:** Evgeny Nasonov, [nasonov@irramn.ru](mailto:nasonov@irramn.ru)

**Поступила** 24.07.2025  
**Принята** 16.09.2025

При иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) лабораторные биомаркеры, к которым относятся аутоантитела, белки острой фазы воспаления, цитокины, маркеры повреждения эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, показатели костного метаболизма и многие другие, занимают центральное место в диагностике, оценке активности и мониторинге эффективности фармакотерапии. В спектре биомаркеров воспаления в последние годы особое внимание привлечено к кальпротектину (КП), представляющему собой гетеродимерный комплекс S100A8 и S100A9 кальций-зависимых белков.

В настоящее время для характеристики воспаления при ИВРЗ привлекает внимание определение концентрации КП в биологических жидкостях – так называемого циркулирующего или сывороточного (с) КП, увеличение концентрации которого может быть в большей степени связано с локальным (*in situ*), чем с системным, синтезом КП. В нарративном обзоре суммированы данные, касающиеся клинического значения определения сКП при ревматоидном артите и других ИВРЗ как нового биомаркера активности воспаления. Представлены предварительные рекомендации, касающиеся показаний к определению сКП при ИВРЗ.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, кальпротектин, С-реактивный белок, интерлейкин 6

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Баранов АА, Самсонов МЮ. Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):432–442.

## SERUM CALPROTECTIN IN IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: A NEW BIOMARKER OF INFLAMMATION

Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>, Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>2</sup>, Mikhail Yu. Samsonov<sup>3</sup>

In immuno-mediated rheumatic diseases (IMRD), laboratory biomarkers, which include autoantibodies, proteins of the acute phase of inflammation, cytokines, markers of endothelial damage, components of the complement system, subpopulations of lymphocytes, indicators of bone metabolism, and many others, occupy a central place in the diagnosis, assessment of activity, and monitoring of the effectiveness of pharmacotherapy. In the range of biomarkers of inflammation in recent years, special attention has been drawn to calprotectin (CP), which is a heterodimeric complex of S100A8 and S100A9 calcium-dependent proteins. Currently, to characterize inflammation in IMRD, attention is drawn to determining the concentration of CP in biological fluids, the so-called circulating or serum (s) CP, an increase in the concentration of which may be more associated with local (*in situ*) than with systemic synthesis of protein. The narrative review summarizes the clinical significance of the sCP determination in IMRD as a new biomarker of inflammation. Preliminary recommendations regarding indications for determining the sCP in IMRD are presented.

**Key words:** immuno-mediated rheumatic diseases, calprotectin, C-reactive protein, interleukin 6

**For citation:** Nasonov EL, Avdeeva AS, Baranov AA, Samsonov MYu. Serum calprotectin in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: A new biomarker of inflammation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):432–442 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-432-442

## Введение

Лабораторные методы занимают центральное место в диагностике, мониторинге активности воспаления и эффективности фармакотерапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ) и включают определение широкого спектра биомаркеров, отражающих развитие хронического воспаления [1–4], патогенетически связанного с аутоиммунными и/или аутовоспалительными механизмами [5–7]. К ним относятся аутоантитела, белки острой фазы воспаления, цитокины, маркеры повреждения эндотелия, компоненты системы комплемента, субпопуляции лимфоцитов, показатели костного метаболизма и многие другие [8, 9].

В спектре биомаркеров воспаления в последние годы особое внимание привлечено к кальпротектину (КП) [10–16]. Напомним,

что КП представляет собой гетеродимерный комплекс S100A8 и S100A9 кальций-зависимых белков, известных также как MRP-8/MRP-14 (myeloid related protein 8 и 14) или кальгранилин А и В, и составляет 60% белков цитоплазмы нейтрофилов и моноцитов. КП секретируется нейтрофилами, моноцитами и макрофагами, а также, вероятно, многими другими клетками (хондроциты, эндотелиальные, эпителиальные и дендритные клетки, фибробласты, остеокласты, остеобласты), при их активации, опосредуемой кальций-зависимой протеинкиназой С, а также пассивно высвобождается в кровяное русло в процессе повреждения клеток. КП, обладая характеристиками DAMP (damage-associated molecular pattern), действует как эндогенный лиганд TLR4 (Toll-like receptor 4) и рецепторов AGE (advanced glycation

**Таблица 1.** Сывороточный кальпротектин при ревматоидном артите

Связь с уровнем сКП	Число исследований	Результаты
Увеличение концентрации сКП по сравнению с нормой	13	MD=1,48; 95% ДИ: 1,116–1,79
Связь между концентрацией сКП и СРБ	19	KK=0,58; 95% ДИ: 0,53–0,63
Связь между концентрацией сКП и DAS28	17	KK=0,48; 95% ДИ: 0,38–0,58
Связь между концентрацией сКП и эффективностью терапии	4	MD=0,38; 95% ДИ: -0,09...-0,85

Примечание: сКП – сывороточный кальпротектин; MD – среднее различие (*mean difference*); 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СРБ – С-реактивный белок; KK – коэффициент корреляции; DAS28 – Disease Activity Score 28

end product), индуцирует воспаление, связанное с механизмами врожденного иммунитета. Связывание гетеродимерного КП с TLR4 индуцирует активацию факторов транскрипции NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), MAPK (mitogen-activated protein kinase) и цитозольного адаптерного белка MyD88 (myeloid differentiation primary response gene), участвующих в регуляции экспрессии «провоспалительных» цитокинов, включая фактор некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ-8 и ИЛ-23. КП является основным компонентом нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps), которые в свою очередь играют важную роль в иммунопатогенезе широкого спектра ИВРЗ [17]. Обсуждается роль КП в активации аутореактивных антиген-презентирующих CD8 $^{+}$  Т-клеток и в синтезе ИЛ-17.

Уровень КП, определяемый в кале, рассматривается как чувствительный и специфичный биомаркер воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) [18]. В настоящее время для характеристики воспаления при ИВРЗ привлекает внимание определение концентрации КП в биологических жидкостях – так называемого циркулирующего или сывороточного (с) КП. Полагают, что в процессе активации иммунных клеток, участвующих в развитии воспаления, увеличение концентрации сКП может быть в большей степени связано с локальным (*in situ*), чем с системным, синтезом КП. сКП присутствует в сыворотке, плазме и синовиальной жидкости; в норме его концентрация не превышает 1 мкг/мл, в то время как на фоне воспаления и инфекций он может повышаться более чем в 100 раз. Эти данные наряду с пре-аналитическими характеристиками, свидетельствующими о высокой стабильности сКП в процессе приготовления образцов для тестирования и хранения [19–21], и разработкой стандартизованных иммуноферментного и иммунотурбидимического методов привлекли внимание к изучению клинического значения сКП при ревматоидном артрите (РА) и других ИВРЗ как нового биомаркера активности воспаления.

Публикация является нарративным обзором (narrative review), в котором суммированы данные, касающиеся клинического значения сКП как нового биомаркера активности воспаления и представлены предварительные рекомендации, касающиеся показаний к определению сКП при ИВРЗ.

### Ревматоидный артрит

Рассматривая клиническое значение определения сКП при РА, следует напомнить, что индексы активности РА наряду с клиническими параметрами включают определение острофазовых показателей воспаления: скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) [22]. Однако более чем у трети пациентов концентрация СРБ может быть в пределах нормы, несмотря на клинические признаки активности воспаления [23–25]. Учитывая ведущую роль ИЛ-6 в регуляции синтеза

СРБ гепатоцитами [26, 27], предполагают, что определенная «дискордантность» между синтезом сКП и СРБ может быть связана со специфическими механизмами регуляции синтеза этих белков, существованием фенотипов РА, в меньшей степени связанных с ИЛ-6-зависимым системным воспалением [28–31], а также с влиянием курения, коморбидной патологии (в частности ожирения) и генетических факторов [28] на уровень СРБ в сыворотке.

Связь между концентрацией сКП и активностью воспаления при РА продемонстрирована в многочисленных исследованиях [32–61] и их метаанализах [62–65] (табл. 1).

Анализ материалов, касающихся клинического значения определения сКП при РА, позволяет сделать следующие основные выводы. Концентрация сКП более тесно коррелирует с клиническими компонентами индексов активности РА, чем СОЭ и СРБ, особенно у пациентов с исходно нормальным уровнем СРБ [42, 43, 49, 50]. Увеличение концентрации сКП ассоциируется с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к цитрullинированным белкам (АЦБ) [37–39, 54], у серопозитивных пациентов более тесно коррелирует с активностью воспаления, чем у пациентов с серонегативным РА [54], коррелирует с прогрессированием РА и риском развития эрозий по данным рентгенологического исследования суставов [37, 42]. Отмечена связь между увеличением базального уровня сКП и эффективностью терапии РА метотрекватом и генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) [11, 52, 66–69], а эффективность терапии коррелирует со снижением концентрации сКП [47, 60, 67]. Однако вопрос о том, может ли уровень сКП у пациентов, достигших ремиссии, прогнозировать риск обострений на фоне отмены терапии, остается открытым [67]. Особенno важные преимущества определение сКП (по сравнению с СРБ) может иметь у пациентов, получающих ингибиторы ИЛ-6 [55–57, 59, 69, 70, 71] и, в меньшей степени, ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase), поскольку эти препараты обладают способностью подавлять ИЛ-6 зависимый синтез СРБ [72–74], не зависимо от влияния на клинические компоненты индексов активности РА. Совсем недавно было показано, что увеличение базальной концентрации сКП и других маркеров NETs, в отличие от концентрации СРБ, позволяет прогнозировать эффективность терапии ингибитором JAK – барицитинибом [69].

Для оценки выраженности воспаления и эффективности терапии у пациентов с РА наряду с клинико-лабораторными индексами широко применяется ультразвуковое исследование (УЗИ) с использованием энергетического доплера (ЭД), позволяющее дифференцировать «активный» синовит (гиперваскуляризацию синовиальной оболочки) от «неактивной» пролиферации синовии [75, 76]. Использование ультразвуковых режимов «серой» шкалы и ЭД позволяет адекватно оценить активность воспаления суставов, в том числе субклинического «активного» синовита у пациентов с РА, находящихся в клинической ремиссии. При этом

корреляция между уровнем сКП и выраженнойостью синовита по данным УЗИ суставов более тесная, чем с концентрацией СРБ [49, 50, 55, 56, 59, 60].

Особое значение имеет тот факт, что увеличение концентрации сКП имеет место у пациентов у пациентов с до-клинической стадией РА (пре-РА) и, в отличие от СРБ, ассоциируется с риском последующего развития РА, дополняя в этом отношении АЦБ и РФ [58].

### Болезнь Стилла

Болезнь Стилла, включающая системный ювенильный идиопатический артрит (сЮИА) и болезнь Стилла взрослых, рассматривается как одно системное аутовоспалительное заболевание, в основе которого лежат единые иммунопатогенетические механизмы, связанные с активацией врожденного иммунитета [77–79]. В настоящее время получены данные, позволяющие рассматривать сКП для перспективный биомаркер для диагностики и оценки активности воспаления при болезни Стилла [80–98]. По данным метаанализа (10 исследований), увеличение концентрации сКП коррелирует с активностью воспаления и характерно для сЮИА в значительно большей степени, чем для других форм артрита у детей или различных заболеваний, протекающих с лихорадкой [86]. Определение сКП может иметь значение для дифференциальной диагностики сЮИА с инфекциями, злокачественными новообразованиями и другими аутоиммунными и аутовоспалительными заболеваниями [99, 100]. Установлено, что увеличение концентрации сКП (>10500 нг/мл),

по данным метода иммунотурбидиметрии (sCAL turbo, particle-enhanced immuno-turbidimetric assay turbo), позволяет дифференцировать сЮИА от других «лихорадочных» заболеваний с чувствительностью 84% и специфичностью 94% (площадь под кривой – 0,96;  $p<0,001$ ) [93]. При увеличении концентрации сКП более 15000 нг/мл вероятность сЮИА составляет 95% (в отношении исключения инфекции) и 100% (в отношении исключения лейкоза). Обсуждается прогностическое значение сКП при сЮИА на фоне инновационной терапии ГИБП [100], увеличение концентрации которого у пациентов, достигших ремиссии, дополняет данные УЗИ суставов в отношении прогнозирования риска обострения [92]. Низкий базальный уровень сКП (и S100A12) и СРБ у пациентов с активным ЮИА ассоциируется с эффективностью терапии блокатором костимуляции Т-клеток абатацептом, а снижение концентрации этих биомаркеров в течение первых 4 месяцев терапии позволяет прогнозировать эффективность терапии [89].

В целом использование сКП как дополнительного диагностического биомаркера болезни Стилла может иметь очень важное значение для улучшения прогноза при этом заболевании, связанного с перспективами раннего назначения таргетной терапии ингибиторами ИЛ-6 и ИЛ-1 [100–102].

### Другие иммуновоспалительные заболевания

Увеличение концентрации сКП отмечено при широком круге воспалительных ревматических и неревматических заболеваний (табл. 2), включая анкилозирующий

**Таблица 2.** Клиническое значение сывороточного кальпротектина при иммуновоспалительных заболеваниях

Заболевание	Клиническое значение
Анкилозирующий спондилит	Корреляция с болью (BAШ), BASDAI, ASDAS [103–110]; ассоциация с субклиническим воспалением кишечника [177]; прогнозирование рентгенологического прогрессирования поражения позвоночника [106, 107]; снижение концентрации сКП ассоциируется с эффективностью терапии [106]
Реактивный артрит	Корреляция с концентрацией СРБ и активностью; снижение концентрации на фоне клинического улучшения [111]
Псориатический артрит	Корреляция с активностью ПсА (индексы PASI, DAPSA), числом воспаленных и припухших суставов (ОС3) [113, 114]; ассоциация с ранней стадией ПсА [48] и с обнаружением атеросклеротических бляшек в сонных артериях [116]
Подагра	Увеличение концентрации в сыворотке и тканях [115, 160]; корреляция с СРБ и утренней скованностью (в первую очередь при полиартрикулярном подагрическом артите) [161], выраженностю синовита по данным УЗИ и DECT [160], развитием АГ, СД 2-го типа, кардиоваскулярным риском [161]
Системная красная волчанка	Корреляция с активностью (SLEDAI) [137–141, 143–147], развитием волчаночного нефрита [137, 139, 140, 144], нейропсихических и когнитивных нарушений [147, 148], титрами анти-ДНК [146], снижением С3-компоненты комплемента [146], эффективностью терапии PTM [144] и ГХ [142]
Антифосфолипидный синдром	Корреляция с микрососудистыми нарушениями, гемолитической анемией, анти-β2-ГП1 [151], тромбоцитопенией [151, 153]
АНЦА-СВ	Корреляция с активностью (BVAS) и тяжестью [117–122], риском развития обострений [117, 118], нарастанием почечной недостаточности, гематурии, протеинурии в отсутствие увеличения титров АНЦА [119]
Синдром Шёгрена	Корреляция с атеросклеротическими бляшками в сонных артериях [129] и риском развития MALT-лимфомы [130]
Системная склеродермия	Корреляция с mRSS, DAI, DSS, FVC, DLCO, развитием дигитальных язв, ИЗЛ [134]
Идиопатические воспалительные миопатии	Корреляция с активностью и мышечной силой при ювенильном ДМ [135], снижением DLCO и развитием ИЗЛ (КТ-ВР) [136]
Гигантоклеточный артериит	Корреляция с активностью [125, 126]
Болезнь Бехчета	Корреляция с активностью и СРБ [154, 155]
Семейная средиземноморская лихорадка	Корреляция с риском развития обострений [156–159]
COVID-19	Корреляция с тяжестью инфекции [164–166], риском летальных исходов [167]

**Примечание:** BAШ – визуально-аналоговая шкала; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; сКП – сывороточный кальпротектин; СРБ – С-реактивный белок; ПсА – псориатический артрит; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ОС3 – оценка состояния здоровья пациентом; УЗИ – ультразвуковое исследование; DECT – двухэнергетическая компьютерная томография (dual-energy computed tomography); АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; PTM – ритуксимаб; ГХ – гидроксихлорохин; анти-β2-ГП1 – антитела к β2-гликопротеину I; АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциирующиеся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score; MALT – mucosa-associated lymphoid tissue; mRSS – modified Rodnan Skin Score; DAI – Disease Activity Index; DSS – Disease Severity Scale; FVC – forced vital capacity; DLCO – диффузия способность легких по монооксиду углерода (diffusion lung capacity for carbon monoxide); ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ДМ – дерматомиозит; КТ-ВР – компьютерная томография высокого разрешения

спондилит (АС) [103–110], реактивный артрит [111], постриатический артрит (ПсА) [48, 59, 112–116], системные васкулиты, ассоциирующиеся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ) [117–122], IgA-васкулит [123], болезнь Кавасаки [124], гигантоклеточный артериит, ревматическую полимиалгию [125, 126], изолированный аортит [127], синдром Шёгрена (СШ) [128–130], системную склеродермию (ССД) [131–134], дерматомиозит [135, 136], системную красную волчанку (СКВ) [137–150], антифосфолипидный синдром [151–153], болезни Бехчета [154, 155], семейную средиземноморскую лихорадку [156–159], подагру [115, 160, 161], остеоартрит [162], артрит в рамках ревматических иммуноопосредованных нежелательных реакций, связанных с ингибацией иммунных контрольных точек [163], COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019) [164–167], идиопатический легочный фиброз [168, 169], а также заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов [170–176].

### Атеросклеротическое поражение сосудов

Фундаментальный вклад воспаления в развитие атеросклеротического поражения сосудов привлекает внимание к схожести механизмов иммунопатогенеза атеросклероза, РА и других ИВРЗ [177]. При ИВРЗ раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза (и, как следствие, кардиоваскулярных катастроф), только частично зависящее от классических кардиоваскулярных факторов риска, является основной причиной сокращения продолжительности жизни пациентов, страдающих этим заболеванием. В связи с этим большой интерес привлекают данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с коронарной болезнью сердца отмечено увеличение концентрации сКП [170–176], ассоциирующееся с квалификацией коронарных артерий независимо от традиционных кардиоваскулярных факторов

риска, уровней СРБ, тропонина и мозгового натрийуретического пептида [170]. Установлено также, что сКП является биомаркером атеросклеротического поражения сосудов при ИВРЗ, включая ПсА (атеросклеротические бляшки в сонных артериях) [116] и СШ (атеросклеротические бляшки в сонных артериях) [129].

### Заключение

Вся совокупность имеющихся в настоящее время данных свидетельствует о том, что сКП можно рассматривать как новый чувствительный и специфичный биомаркер, отражающий активность воспаления. В отличие от СРБ, который синтезируется в печени и характеризуется системное воспаление, связанное с гиперпродукцией ИЛ-6, уровень сКП является в первую очередь биомаркером локального воспаления, вероятно связанного с активацией нейтрофилов.

Однако, несмотря на то что сКП отличается удовлетворительной стабильностью в биологических жидкостях, при клинической интерпретации результатов его определения необходимо учитывать влияние ряда пре-аналитических факторов [19–21]. сКП представляет собой комплекс мономеров S100A8 и S100A9, образующий в присутствии ионов кальция гетеродимерные и гетеротетрамерные биологические структуры, соотношение которых оказывает влияние на результаты определения его концентрации в биологических жидкостях. Концентрация сКП в сыворотке существенно выше, чем в плазме, что связывают с высвобождением сКП *in vitro* из нейтрофилов в процессе забора и свертывания крови. Концентрация сКП может увеличиваться при длительном хранении сывороток при комнатной температуре, что связывают с чувствительностью сКП мономера к протеолитическому действию ферментов.

Предварительные рекомендации, касающиеся показаний к определению сКП, суммированы в таблице 3.

**Таблица 3. Показания к определению сывороточного кальпротектина при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях**

Заболевания	Показания	Перспективы
Ревматоидный артрит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка активности РА в дополнение к стандартным индексам активности (DAS, SDAI, CDAI)</li> <li>• Прогнозирование риска прогрессирования деструкции суставов</li> <li>• Оценка эффективности терапии, в первую очередь ингибиторов ИЛ-6 и ингибиторов ЯАК</li> <li>• Характеристика ремиссии (в комбинации с УЗИ суставов) в отношении возможности снижения дозы и отмены терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка риска кардиоваскулярной патологии и ИЗЛ</li> <li>• Прогнозирование риска развития РА у пациентов с клинически подозрительными артральгиями</li> <li>• Разработка индекса активности РА, включающего концентрацию сКП</li> </ul>
Болезнь Стилла	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Диагностика и дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, протекающими с лихорадкой</li> <li>• Раннее назначение ингибиторов ИЛ-6 и ИЛ-1</li> <li>• Оценка эффективности терапии</li> <li>• Характеристика ремиссии и возможности снижения дозы и отмены ГИБП</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Риск развития синдрома активации макрофагов</li> <li>• Разработка индекса активности болезни Стилла, включающего сКП</li> </ul>
Анкилозирующий спондилит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка активности воспаления, в первую очередь у пациентов с нормальным уровнем СРБ</li> <li>• Выявление субклинического воспаления кишечника</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка эффективности терапии и риска прогрессирования поражения позвоночника</li> <li>• Разработка индекса активности АС, включающего сКП</li> </ul>
АНЦА-СВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характеристика активности, риска развития обострений и эффективности терапии</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка уровня сКП для характеристики ремиссии и возможности снижения дозы и отмены терапии</li> </ul>
Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Характеристика активности и эффективности терапии ингибиторами ИЛ-6 на фоне терапии ГК</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оценка ремиссии и прогнозирования риска обострений на фоне отмены ГК и ингибиторов ИЛ-6</li> </ul>

Заболевания	Показания	Перспективы
Системная красная волчанка	• Характеристика активности СКВ	• Оценка уровня сКП для характеристики ремиссии и возможности снижения дозы и отмены терапии
Антифосфолипидный синдром	• Характеристика «внекритериальных» проявлениями	• Роль в развитии тромбоцитопении
Системная склеродермия	• Характеристика активности заболевания	• Оценка прогностического значения сКП в отношении развития ИЗЛ

**Примечание:** РА – ревматоидный артрит; DAS – Disease Activity Score; SDAI – Simplified Disease Activity Score; CDAI – Clinical Disease Activity Score; ИЛ – интерлейкин; JAK – янус-киназа (Janus kinase); УЗИ – ультразвуковое исследование; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; сКП – сывороточный кальпротектин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; СРБ – С-реактивный белок; АС – анкилозирующий спондилит; АНЦА-СВ – системные васкулиты, ассоциирующиеся с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами; ГК – глукокортикоиды; СКВ – системная красная волчанка

В перспективе особенно актуальным представляется проведение специальных исследований, направленных на создание стандартизованных индексов активности ИВРЗ, инкорпорирующих концентрацию сКП.

Однако значение сКП в спектре биомаркеров, изучющихся для характеристики активности воспаления, прогнозирования исходов и персонализации терапии при иммуновоспалительных заболеваниях [2] и характеристики субклинического воспаления на популяционном уровне [178], требует дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Баранов АА, Авдеева АС, Левшин НЮ, Лапкина НА, Абайтова НЕ, и др. Лабораторная диагностика иммуно-воспалительных ревматических заболеваний. В: Долгов ВВ, Годков МА, Вавилова ТВ (ред.). Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025:557-602. [Nasonov EL, Baranov AA, Avdeeva AS, Levshin NYu, Lapkina NA, Abaitova NE, et al. Laboratory diagnostics of immune-inflammatory rheumatic diseases. In: Dolgov VV, Godkov MA, Vavilova TV (eds.). Clinical laboratory diagnostics. National guidelines. Moscow:GEOTAR-Media;2025:557-602 (In Russ.)].
- Colina M, Campana G. Precision medicine in rheumatology: The role of biomarkers in diagnosis and treatment optimization. *J Clin Med.* 2025;14(5):1735. doi: 10.3390/jcm14051735
- Avouac J, Kay J, Choy E. Personalised treatment of rheumatoid arthritis based on cytokine profiles and synovial tissue signatures: Potentials and challenges. *Semin Arthritis Rheum.* 2025;73:152740. doi: 10.1016/j.semarthrit.2025.152740
- Sahin D, Di Matteo A, Emery P. Biomarkers in the diagnosis, prognosis and management of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. *Ann Clin Biochem.* 2025;62(1):3-21. doi: 10.1177/00045632241285843
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420. [Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. *Вестник РАМН.* 2015;70(2):169-182. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized treatment. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2015;70(2):169-182 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vramn.v70i2.1310
- Székánecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Mohan C, Assassi S. Biomarkers in rheumatic diseases: How can they facilitate diagnosis and assessment of disease activity? *BMJ.* 2015;351:h5079. doi: 10.1136/bmj.h5079
- Giacomelli R, Afeltra A, Alunno A, Bartoloni-Bocci E, Berardicurti O, Bombardieri M, et al. Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases – evidence based analysis. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):93-106. doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.003
- 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(4):494-499 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-494-499
- Romand X, Bernardy C, Nguyen MVC, Courtier A, Trocme C, Clapasson M, et al. Systemic calprotectin and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine.* 2019;86(6):691-698. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.003
- Carnazzo V, Redi S, Basile V, Natali P, Gulli F, Equitani F, et al. Calprotectin: Two sides of the same coin. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(1):26-33. doi: 10.1093/rheumatology/kead405
- Manfredi M, Van Hoovels L, Benucci M, De Luca R, Coccia C, Bernardini P, et al. Circulating calprotectin (cCLP) in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2023;22(5):103295. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103295
- Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025
- Wu YY, Li XF, Wu S, Niu XN, Yin SQ, Huang C, et al. Role of the S100 protein family in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):35. doi: 10.1186/s13075-022-02727-8
- Wang X, Luo Y, Zhou Q, Ma J. The roles of S100A8/A9 and S100A12 in autoimmune diseases: Mechanisms, biomarkers, and therapeutic potential. *Autoimmun Rev.* 2025 Aug 26:103920. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103920
- Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role

- of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):513-530 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-513-530
18. Wang W, Cao W, Zhang S, Chen D, Liu L. The role of calprotectin in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci.* 2025;26(5):1996. doi: 10.3390/ijms26051996
  19. Massa B, Mylemans M, Cruessen BV, Infantino M, Bossuyt X, Van Hoovels L, et al. Circulating calprotectin in rheumatoid arthritis: Unravelling the impact of (pre-)analytical confounders on meta-analysis results. *J Lab Pres Med.* 2024;9(9):13.
  20. Nevejan L, Mylemans M, Vander Cruyssen B, Stubbe M, Van Den Breit S, Hofman L, et al. Pre-analytical recommendations and reference values for circulating calprotectin are sample type and assay dependent. *Clin Chem Lab Med.* 2021;60(2):e57-e60. doi: 10.1515/cclm-2021-0998
  21. Mylemans M, Nevejan L, Van Den Breit S, Stubbe M, Cruyssen BV, Moulakakis C, et al. Circulating calprotectin as biomarker in neutrophil-related inflammation: Pre-analytical recommendations and reference values according to sample type. *Clin Chim Acta.* 2021;517:149-155. doi: 10.1016/j.cca.2021.02.022
  22. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
  23. Orr CK, Najm A, Young F, McGarry T, Biniecka M, Fearon U, et al. The utility and limitations of CRP, ESR and DAS28-CRP in appraising disease activity in rheumatoid arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:185. doi: 10.3389/fmed.2018.00185
  24. Kay J, Morgacheva O, Messing SP, Kremer JM, Greenberg JD, Reed GW, et al. Clinical disease activity and acute phase reactant levels are discordant among patients with active rheumatoid arthritis: Acute phase reactant levels contribute separately to predicting outcome at one year. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(1):R40. doi: 10.1186/ar4469
  25. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%-45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: Analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol.* 2009;36(7):1387-1390. doi: 10.3899/jrheum.080770
  26. Mouliou DS. C-reactive protein: Pathophysiology, diagnosis, false test results and a novel diagnostic algorithm for clinicians. *Diseases.* 2023;11(4):132. doi: 10.3390/diseases11040132
  27. Tanaka T, Narasaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(10):a016295. doi: 10.1101/cshperspect.a016295
  28. Pope JE, Choy EH. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):219-229. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005
  29. Bradford CM, McDonnell T, Raj D, Robinson GA, Cole A, Ramakrishnan S, et al. Characterization of a subset of patients with rheumatoid arthritis for whom current management strategies are inadequate. *ACR Open Rheumatol.* 2019;1(3):145-155. doi: 10.1002/acr2.1021
  30. Lewis MJ, Çubuk C, Surace AEA, Sciacca E, Lau R, Goldmann K, et al.; STRAP collaborative group. Deep molecular profiling of synovial biopsies in the STRAP trial identifies signatures predictive of treatment response to biologic therapies in rheumatoid arthritis. *Nat Commun.* 2025;16(1):5374. doi: 10.1038/s41467-025-60987-9
  31. Rivellese F, Pontarini E, Fossati-Jimack L, Moura RA, Romão VC, Fonseca JE, et al.; Pathobiology of Early Arthritis Cohort (PEAC) investigators. Comparative Analysis of circulating and synovial immune cells in early untreated rheumatoid arthritis and their relationship with molecular pathology and disease outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Apr 27. doi: 10.1002/art.43194
  32. Baillet A, Trocmé C, Berthier S, Arlotto M, Grange L, Chenau J, et al. Synovial fluid proteomic fingerprint: S100A8, S100A9 and S100A12 proteins discriminate rheumatoid arthritis from other inflammatory joint diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(4):671-682. doi: 10.1093/rheumatology/kep452
  33. Kang KY, Woo JW, Park SH. S100A8/A9 as a biomarker for synovial inflammation and joint damage in patients with rheumatoid arthritis. *Korean J Intern Med.* 2014;29(1):12-19. doi: 10.3904/kjim.2014.29.1.12
  34. Brun JG, Haga HJ, Bøe E, Kallay I, Lekven C, Berntzen HB, et al. Calprotectin in patients with rheumatoid arthritis: Relation to clinical and laboratory variables of disease activity. *J Rheumatol.* 1992;19(6):859-862.
  35. de Seny D, Fillet M, Ribbens C, Marée R, Meuwis MA, Lutteri L, et al. Monomeric calgranulins measured by SELDI-TOF mass spectrometry and calprotectin measured by ELISA as biomarkers in arthritis. *Clin Chem.* 2008;54(6):1066-1075. doi: 10.1373/clinchem.2007.099549
  36. García-Arias M, Pascual-Salcedo D, Ramiro S, Ueberschlag ME, Jermann TM, Cara C, et al. Calprotectin in rheumatoid arthritis: Association with disease activity in a cross-sectional and a longitudinal cohort. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(1):49-56. doi: 10.1007/s40291-013-0016-9
  37. Hammer HB, Ødegård S, Fagerhol MK, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) is strongly and independently correlated with joint inflammation and damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(8):1093-1097. doi: 10.1136/ard.2006.064741
  38. Chen YS, Yan W, Geczy CL, Brown MA, Thomas R. Serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products and of S100 proteins are associated with inflammatory, autoantibody, and classical risk markers of joint and vascular damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(2):R39. doi: 10.1186/ar2645
  39. Hammer HB, Ødegård S, Syversen SW, Landewé R, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Calprotectin (a major S100 leucocyte protein) predicts 10-year radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):150-154. doi: 10.1136/ard.2008.103739
  40. Inciarte-Mundo J, Ruiz-Esquide V, Hernández MV, Cañete JD, Cabrera-Villalba SR, Ramirez J, et al. Calprotectin more accurately discriminates the disease status of rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab than acute phase reactants. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2239-2243. doi: 10.1093/rheumatology/kev251
  41. Andrés Cerezo L, Mann H, Pechá O, Pleštilová L, Pavelka K, Vencovský J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R122. doi: 10.1186/ar3426
  42. Jonsson MK, Sundlisæter NP, Nordal HH, Hammer HB, Aga AB, Olsen IC, et al. Calprotectin as a marker of inflammation in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2031-2037. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211695
  43. Bach M, Moon J, Moore R, Pan T, Nelson JL, Lood C. A neutrophil activation biomarker panel in prognosis and monitoring of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):47-56. doi: 10.1002/art.41062
  44. Wang Y, Liang Y. Clinical significance of serum calprotectin level for the disease activity in active rheumatoid arthritis with normal C-reactive protein. *Int J Clin Exp Pathol.* 2019;12(3):1009-1014.
  45. Torgutalp M, Yayla ME, Ergülü DS, Dincer ABK, Yurteri EU, Okatan IE, et al. Serum calprotectin is indicating clinical and ultrasonographic disease activity in rheumatoid arthritis, even with normal C-reactive protein levels. *Mediterr J Rheumatol.* 2021;32(1):56-65. doi: 10.31138/mjr.32.1.56
  46. Inciarte-Mundo J, Victoria Hernández M, Ruiz-Esquide V, Raquel Cabrera-Villalba S, Ramirez J, Cuervo A, et al. Serum calprotectin versus acute-phase reactants in the discrimination of inflammatory disease activity in rheumatoid arthritis patients receiving tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(7):899-906. doi: 10.1002/acr.22795
  47. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin strongly

- and independently predicts relapse in rheumatoid arthritis and polyarticular psoriatic arthritis patients treated with tumor necrosis factor inhibitors: A 1-year prospective cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):275. doi: 10.1186/s13075-018-1764-z
48. Sakellariou G, Lombardi G, Vitolo B, Gomarasca M, Faraldi M, Caporali R, et al. Serum calprotectin as a marker of ultrasound-detected synovitis in early psoriatic and rheumatoid arthritis: Results from a cross-sectional retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(3):429-436.
  49. Hurnakova J, Zavada J, Hanova P, Hulejova H, Klein M, Mann H, et al. Serum calprotectin (S100A8/9): An independent predictor of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):252. doi: 10.1186/s13075-015-0764-5
  50. Hurnakova J, Hulejova H, Zavada J, Hanova P, Komarc M, Mann H, et al. Relationship between serum calprotectin (S100A8/9) and clinical, laboratory and ultrasound parameters of disease activity in rheumatoid arthritis: A large cohort study. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183420. doi: 10.1371/journal.pone.0183420
  51. Bernardy C, Lejeune S, Courtier A, Wendling D, Berenbaum F, Nguyen MVC, et al. Calprotectin alone is not sufficient to predict response to methotrexate in early ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis: Analysis of the ESPOIR cohort. *Joint Bone Spine.* 2020;87(1):99-100. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.07.001
  52. Choi IY, Gerlag DM, Herenius MJ, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Foell D, et al. MRP8/14 serum levels as a strong predictor of response to biological treatments in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(3):499-505. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203923
  53. Smith SL, Alexander S, Nair N, Viatte S, Eyre S, Hyrich KL, et al. Pre-treatment calprotectin (MRP8/14) provides no added value to testing CRP alone in terms of predicting response to TNF inhibitors in rheumatoid arthritis in a post hoc analysis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):611-620. doi: 10.1136/ard-2022-222519
  54. Sejersen K, Weitoff T, Knight A, Lysholm J, Larsson A, Rönnelid J. Serum calprotectin correlates stronger with inflammation and disease activity in ACPA positive than ACPA negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(1):126-132. doi: 10.1093/rheumatology/kead641
  55. Frade-Sosa B, Ponce A, Inciarte-Mundo J, Morlà R, Ruiz-Esquide V, Macías L, et al. Plasma calprotectin as a biomarker of ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis patients receiving IL-6 antagonists or JAK inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221114105. doi: 10.1177/1759720X221114105
  56. Frade-Sosa B, Ponce A, Ruiz-Ortiz E, De Moner N, Gómara MJ, Azuaga AB, et al. Neutrophilic activity biomarkers (plasma neutrophil extracellular traps and calprotectin) in established patients with rheumatoid arthritis receiving biological or JAK inhibitors: A clinical and ultrasonographic study. *Rheumatol Ther.* 2024;11(3):501-521. doi: 10.1007/s40744-024-00650-9
  57. Nordal HH, Fagerhol MK, Halse AK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) should preferably be measured in EDTA-plasma; results from a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):102-108. doi: 10.1080/00365513.2017.1419371
  58. Bettner LF, Peterson RA, Bergstedt DT, Kelmenson LB, Demoruelle MK, Mikuls TR, et al. Combinations of anticyclic citrullinated protein antibody, rheumatoid factor, and serum calprotectin positivity are associated with the diagnosis of rheumatoid arthritis within 3 years. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(10):684-689. doi: 10.1002/acr2.11309
  59. Inciarte-Mundo J, Ramirez J, Hernández MV, Ruiz-Esquide V, Cuervo A, Cabrera-Villalba SR, et al. Calprotectin and TNF trough serum levels identify power Doppler ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis patients in remission or with low disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):160. doi: 10.1186/s13075-016-1032-z
  60. Stevens D, Sundbakk L, Kazemi A, Heiberg M, Sokka-Isler T, Gudbjornsson B, et al. Plasma calprotectin assessed in multiple biological treatment strategies for early rheumatoid arthritis over 48 weeks. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(Suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/plasma-calprotectin-assessed-in-multiple-biological-treatment-strategies-for-early-rheumatoid-arthritis-over-48-weeks>
  61. Авдеева АС, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Динамика уровня кальпротектина у пациентов с ревматоидным артритом на фоне терапии биоаналогом ритуксимаба (Ацеллбия «Биокад»). *Научно-практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):401-405. [Avdeeva AS, Cherkasova MV, Nasonov EL. Dynamics of the level of calprotectin in patients with rheumatoid arthritis during rituximab biosimilar (Acellbia "Biocad") therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):401-405 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-401-405
  62. Zeng J, Liu X, Liu J, Wu P, Yang L. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Biomark Med.* 2022;16(17):1239-1249. doi: 10.2217/bmm-2022-0216
  63. Bae SC, Lee YH. Calprotectin levels in rheumatoid arthritis and their correlation with disease activity: A meta-analysis. *Postgrad Med.* 2017;129(5):531-537. doi: 10.1080/00325481.2017.1319729
  64. Massa B, Mylemans M, Vander Cruyssen B, Infantino M, Bossuyt X, Van Hoovels L. Circulating calprotectin in rheumatoid arthritis: Unravelling the impact of (pre-)analytical confounders on meta-analysis results. *J Lab Precis Med.* 2024;9:13. doi: 10.21037/jlpm-23-79
  65. Low A, Lim F, Ma M. A systematic review looking at the relationship between serum calprotectin and ultrasound parameters in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(Suppl 9): <https://acrabstracts.org/abstract/a-systematic-review-looking-at-the-relationship-between-serum-calprotectin-and-ultrasound-parameters-in-rheumatoid-arthritis/>
  66. Nordal HH, Brokstad KA, Solheim M, Halse AK, Kvien TK, Hammer HB. Calprotectin (S100A8/A9) has the strongest association with ultrasound-detected synovitis and predicts response to biologic treatment: Results from a longitudinal study of patients with established rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):3. doi: 10.1186/s13075-016-1201-0
  67. Tweehuysen L, den Broeder N, van Herwaarden N, Joosten LAB, van Lent PL, Vogl T, et al. Predictive value of serum calprotectin (S100A8/A9) for clinical response after starting or tapering anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2018;4(1):e000654. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000654
  68. Andres Cerezo L, Mann H, Pecha O, Plestilova L, Pavelka K, Vencovsky J, et al. Decreases in serum levels of S100A8/9 (calprotectin) correlate with improvements in total swollen joint count in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(4):R122.
  69. Kuley R, Duvvuri B, Hasnain S, Dow ER, Koch AE, Higgs RE, et al. Neutrophil activation markers and rheumatoid arthritis Treatment response to the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(4):395-404. doi: 10.1002/art.43042
  70. Frade-Sosa B, Ponce A, Ruiz-Esquide V, García-Yébenes MJ, Morlá R, Sapena N, et al. High sensitivity C reactive protein in patients with rheumatoid arthritis treated with antibodies against IL-6 or JAK inhibitors: A clinical and ultrasonographic study. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):182. doi: 10.3390/diagnostics12010182
  71. Gernert M, Schmalzing M, Tony HP, Strunz PP, Schwaneck EC, Fröhlich M. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Res Ther.* 2022;24(1):200. doi: 10.1186/s13075-022-02887-7
  72. Smolen JS, Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: The role of acute-phase reactants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):43-52. doi: 10.1002/art.27740
  73. Asai S, Takahashi N, Kobayakawa T, Kaneko A, Watanabe T, Kato T, et al. Comparison of the effects of baricitinib and tocili-

- zumab on disease activity in patients with rheumatoid arthritis: A propensity score matching analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;8(3):3143-3151. doi: 10.1007/s10067-021-05815-3
74. Smolen JS, Aletaha D, Gruben D, Zwillich SH, Krishnaswami S, Mebus C. Brief report: Remission rates with tofacitinib treatment in rheumatoid arthritis: A comparison of various remission criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(4):728-734. doi: 10.1002/art.39996
75. Naredo E, Rodriguez M, Campos C, Rodriguez-Heredia JM, Medina JA, Giner E, et al. Validity, reproducibility, and responsiveness of a twelve-joint simplified power Doppler ultrasonographic assessment of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:515-522. doi: 10.1002/art.23529
76. Алексеева ОГ. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценка эффективности терапии и прогнозировании исходов. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):82-92. [Alekseeva OG. Joint ultrasonography in rheumatoid arthritis: Pathogenetic rationale, possible use in diagnosis, therapy efficiency evaluation, and outcome prediction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):82-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-82-92
77. Ruscitti P, Cantarini L, Nigrovic PA, McGonagle D, Giacomelli R. Recent advances and evolving concepts in Still's disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2024;20(2):116-132. doi: 10.1038/s41584-023-01065-6
78. Насонов ЕЛ, Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):645-665. [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):645-665 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-643-663
79. De Matteis A, Bindoli S, De Benedetti F, Carmona L, Fautrel B, Mitrović S. Systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease are the same disease: Evidence from systematic reviews and meta-analyses informing the 2023 EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(12):1748-1761. doi: 10.1136/ard-2024-225853
80. Codes-Méndez H, Magallares-López B, Park HS, Mariscal A, Juárez C, Boronat S, et al. Diagnostic accuracy of serum calprotectin measured by CLIA and EIA in juvenile idiopathic arthritis: A proof-of-concept study. *Front Pediatr.* 2024;12:1422916. doi: 10.3389/fped.2024.1422916
81. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, Lapergola G, Flacco M, Chiarelli F, et al. The role of serum calprotectin in defining disease outcomes in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: A pilot study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1671. doi: 10.3390/ijms24021671
82. Romano M, Gerloni V, De Lucia O, Piskin D, Giani T, Gattinara M, et al. Serum calprotectin (S100A8/9), clinical and ultrasound assessment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1132-1140. doi: 10.55563/clinexprheumatol/5tckci
83. Aljaberi N, Tronconi E, Schulert G, Grom AA, Lovell DJ, Higgins JL, et al. The use of S100 proteins testing in juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory diseases in a pediatric clinical setting: A retrospective analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2020;18(1):7. doi: 10.1186/s12969-020-0398-2
84. Barendregt AM, Veldkamp SR, Hissink Muller PCE, van de Geer A, Aarts C, van Gulik EC, et al. MRP8/14 and neutrophil elastase for predicting treatment response and occurrence of flare in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(9):2392-2401. doi: 10.1093/rheumatology/kez590
85. Hinze CH, Foell D, Johnson AL, Spalding SJ, Gottlieb BS, Morris PW, et al. Serum S100A8/A9 and S100A12 levels in children with polyarticular forms of juvenile idiopathic arthritis: Relationship to maintenance of clinically inactive disease during anti-tumor necrosis factor therapy and occurrence of disease flare after discontinuation of therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(3):451-459. doi: 10.1002/art.40727
86. La C, Lê PQ, Ferster A, Goffin L, Spruyt D, Lauwers B, et al. Serum calprotectin (S100A8/A9): A promising biomarker in diagnosis and follow-up in different subgroups of juvenile idiopathic arthritis. *RMD Open.* 2021;7(2):e001646. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001646
87. Boyko Y, Ivanova V, Vakaruk M, Kozina T, Shevchenko N, Vaizer N, et al. Blood calprotectin in children with juvenile idiopathic arthritis: Relationship to flare development after discontinuation of treatment. *Reumatologia.* 2020;58(4):202-207. doi: 10.5114/reum.2020.98431
88. Anink J, Van Suijlekom-Smit LW, Otten MH, Prince FH, van Rossum MA, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):200. doi: 10.1186/s13075-015-0723-1
89. Brunner HI, Schulert GS, Sproles A, Thornton S, Cornejo GV, Antón J, et al. S100 proteins as potential predictive biomarkers of abatacept response in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):125. doi: 10.1186/s13075-024-03347-0
90. Keskitalo PL, Kangas SM, Sard S, Pokka T, Glumoff V, Kulmala P, et al. Myeloid-related protein 8/14 in plasma and serum in patients with new-onset juvenile idiopathic arthritis in real-world setting in a single center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2022;20(1):42. doi: 10.1186/s12969-022-00701-x
91. Sharma TK, Saxena S, Arora P, Sharma AK. S100A12 protein levels in juvenile idiopathic arthritis (JIA): A systematic review and meta-analysis. *Clin Lab.* 2025;71(5). doi: 10.7754/ClinLab.2024.241041
92. d'Angelo DM, Attanasi M, Di Donato G, Lapergola G, Cannataro G, Flacco M, et al. Serum calprotectin and joint ultrasound in the definition of disease relapse in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: A prospective longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol.* 2024;42(1):185-193. doi: 10.55563/clinexprheumatol/qumh20
93. Foell D, Saers M, Park C, Brix N, Glerup M, Kessel C, et al. A novel serum calprotectin (MRP8/14) particle-enhanced immuno-turbidimetric assay (sCAL turbo) helps to differentiate systemic juvenile idiopathic arthritis from other diseases in routine clinical laboratory settings. *Mol Cell Pediatr.* 2023;10(1):14. doi: 10.1186/s40348-023-00168-0
94. Park C, Miranda-Garcia M, Berendes R, Horneff G, Kuemmerle-Deschner J, Ganser G, et al. MRP8/14 serum levels as diagnostic markers for systemic juvenile idiopathic arthritis in children with prolonged fever. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):3082-3092. doi: 10.1093/rheumatology/keab729
95. Breda L, La Bella S, Di Ludovico A. Biomarkers in juvenile idiopathic arthritis: Towards precision diagnosis and personalized therapy? *Curr Opin Rheumatol.* 2025;37(5):308-315. doi: 10.1097/BOR.0000000000001109
96. Guo Q, Zha X, Li C, Jia Y, Zhu L, Guo J, et al. Serum calprotectin – a promising diagnostic marker for adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(1):73-79. doi: 10.1007/s10067-015-3108-6
97. Jung SY, Park YB, Ha YJ, Lee KH, Lee SK. Serum calprotectin as a marker for disease activity and severity in adult-onset Still's disease. *J Rheumatol.* 2010;37(5):1029-1034. doi: 10.3899/jrheum.091120
98. Altobelli E, Angeletti PM, Petrocelli R, Lapergola G, Farelo G, Cannataro G, et al. Serum calprotectin a potential biomarker in juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis. *J Clin Med.* 2021;10(21):4861. doi: 10.3390/jcm10214861
99. Pardeo M, Vastert SJ, De Benedetti F. It is about time: The first validated biomarker for early diagnosis of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2724-2725. doi: 10.1093/rheumatology/keab948
100. Fautrel B, Mitrović S, De Matteis A, Bindoli S, Antón J, Belot A, et al. EULAR/PReS recommendations for the diagnosis and management of Still's disease, comprising systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(12):1614-1627. doi: 10.1136/ard-2024-225851
101. Hinze CH, Foell D, Kessel C. Treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(12):778-789. doi: 10.1038/s41584-023-01042-z

102. Shen Y, Jia J, Teng J, Yang C, Hu Q. Advancing personalised precision treatment for Still's disease based on molecular characteristics and disease progression. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(2):e127-e140. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00225-X.
103. Oktayoglu P, Bozkurt M, Mete N, Caglayan M, Em S, Nas K. Elevated serum levels of calprotectin (myeloid-related protein 8/14) in patients with ankylosing spondylitis and its association with disease activity and quality of life. *J Investig Med.* 2014;62(6):880-884. doi: 10.1097/JIM.0000000000000095
104. Hu H, Du F, Zhang S, Zhang W. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Mod Rheumatol.* 2019;29(5):836-842. doi: 10.1080/14397595.2018.1519103
105. Gupta L, Bhattacharya S, Agarwal V, Aggarwal A. Elevated levels of serum MRP8/14 in ankylosing spondylitis: Associated with peripheral arthritis and active disease. *Clin Rheumatol.* 2016;35(12):3075-3079. doi: 10.1007/s10067-016-3448-x
106. Turina MC, Yeremenko N, Paramarta JE, De Rycke L, Baeten D. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):413. doi: 10.1186/s13075-014-0413-4
107. Rademacher J, Tietz LM, Le L, Hartl A, Hermann KA, Sieper J, et al. Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(9):1556-1564. doi: 10.1093/rheumatology/kez025
108. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C, et al.; physicians of the Swiss Clinical Quality Management (SCQM) registry. Serum calprotectin: A promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):105. doi: 10.1186/s13075-020-02190-3
109. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):275. doi: 10.1186/s13075-016-1180-1
110. Ma Y, Fan D, Xu S, Deng J, Gao X, Guan S, et al. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106948. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106948
111. Hammer HB, Kvien TK, Glennås A, Melby K. A longitudinal study of calprotectin as an inflammatory marker in patients with reactive arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13(1):59-64.
112. Sokolova MV, Simon D, Nas K, Zaiss MM, Luo Y, Zhao Y, et al. A set of serum markers detecting systemic inflammation in psoriatic skin, entheseal, and joint disease in the absence of C-reactive protein and its link to clinical disease manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):26. doi: 10.1186/s13075-020-2111-8
113. Hansson C, Eriksson C, Alenius GM. S-calprotectin (S100A8/S100A9): A potential marker of inflammation in patients with psoriatic arthritis. *J Immunol Res.* 2014;2014:696415. doi: 10.1155/2014/696415
114. Li B, Li G, Song Z, Zhang Z. Serum calprotectin as a promising inflammatory biomarker in psoriatic arthritis: A 1-year longitudinal study. *Rheumatol Ther.* 2023;10(1):149-160. doi: 10.1007/s40744-022-00501-5
115. Aguilar-Zamora M, Montolio-Chiva L, Morena IDL, Lopez JM, Feced Olmos C, Orenes Vera AV, et al. Calprotectin in serum and synovial fluid as a biomarker in acute arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.7581
116. Cheng IT, Meng H, Li M, Li EK, Wong PC, Lee J, et al. Serum calprotectin level is independently associated with carotid plaque presence in patients with psoriatic arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:932696. doi: 10.3389/fmed.2022.932696
117. Pepper RJ, Hamour S, Chavele KM, Todd SK, Rasmussen N, Flint S, et al. Leukocyte and serum S100A8/S100A9 expression reflects disease activity in ANCA-associated vasculitis and glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2013;83(6):1150-1158. doi: 10.1038/ki.2013.2
118. Pepper RJ, Draibe JB, Caplin B, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CG, et al.; RAVE-Immune Tolerance Network Research Group. Association of serum calprotectin (S100A8/A9) level with disease relapse in proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):185-193. doi: 10.1002/art.39814
119. Martinez Valenzuela L, Draibe J, Quero Ramos M, Fulladasa Oliveras X, Melilli E, Cruzado Garrit JM, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One.* 2018;13(10):e0205982. doi: 10.1371/journal.pone.0205982
120. Bai X, Xu PC, Chen T, Zhang HM, Wu SJ, Yang X, et al. The potential pathogenic roles of S100A8/A9 and S100A12 in patients with MPO-ANCA-positive vasculitis. *BMC Immunol.* 2022;23(1):42. doi: 10.1186/s12865-022-00513-4
121. Romand X, Paclet MH, Chuong MV, Gaudin P, Pagnoux C, Guillemin L, et al. Serum calprotectin and renal function decline in ANCA-associated vasculitides: A post hoc analysis of MAIN-RITSAN trial. *RMD Open.* 2023;9(4):e003477. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003477
122. Brown KL, Lubieniecka JM, Armaroli G, Kessel K, Gibson KM, Graham J, et al. S100A12 serum levels and PMN counts are elevated in childhood systemic vasculitides especially involving protease 3 specific anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Front Pediatr.* 2018;6:341. doi: 10.3389/fped.2018.00341
123. Srzen S, Held M, Sestan M, Kifer N, Kozmar A, Supe Domic D, et al. Serum levels of S100A8/A9 as a biomarker of disease activity in patients with IgA vasculitis. *Biomedicines.* 2024;12(4):750. doi: 10.3390/biomedicines12040750
124. Zandstra J, van de Geer A, Tanck MWT, van Stijn-Bringas Dimitriades D, Aarts CEM, et al.; EUCLIDS Consortium, PERFORM Consortium and UK Kawasaki Disease Genetics Study Network. Biomarkers for the discrimination of acute Kawasaki disease from infections in childhood. *Front Pediatr.* 2020;8:355. doi: 10.3389/fped.2020.00355
125. Springer JM, Monach P, Cuthbertson D, Carette S, Khalidi NA, McAlear CA, et al. Serum S100 proteins as a marker of disease activity in large vessel vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(7):393-395. doi: 10.1097/RHU.0000000000000729
126. Saut A, Paclet MH, Trocmé C, Toussaint B, Bocquet A, Bouillet L, et al. Serum calprotectin is a marker of disease activity in giant cell arteritis. *Autoimmun Rev.* 2023;22(12):103469. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103469
127. Kmetova K, Chong E, Somanathapura KN, Sugur K, Kluge L, Yalavarthi S, et al. Calprotectin, a mechanistically informed biomarker for clinically isolated aortitis. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(Suppl 9). URL: <https://acrabstracts.org/abstract/calprotectin-a-mechanistically-informed-biomarker-for-clinically-isolated-aortitis/> (Accessed: 16th June 2025).
128. Nordal HH, Brun JG, Halse AK, Madland TM, Fagerhol MK, Jonsson R. Calprotectin (S100A8/A9), S100A12, and EDTA-resistant S100A12 complexes (ERAC) in primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(1):76-78. doi: 10.3109/03009742.2013.848930
129. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano ÉV, et al. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6):1006-1012.
130. Jazza AA, Shirlaw PJ, Carpenter GH, Challacombe SJ, Proctor GB. Salivary S100A8/A9 in Sjögren's syndrome accompanied by lymphoma. *J Oral Pathol Med.* 2018;47(9):900-906. doi: 10.1111/jop.12763
131. Xu X, Wu WY, Tu WZ, Chu HY, Zhu XX, Liang MR, et al. Increased expression of S100A8 and S100A9 in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A correlation with organ involvement and immunological abnormalities. *Clin Rheumatol.* 2013;32(10):1501-1510. doi: 10.1007/s10067-013-2305-4

132. van Bon L, Cossu M, Loof A, Gohar F, Wittkowski H, Vonk M, et al. Proteomic analysis of plasma identifies the Toll-like receptor agonists S100A8/A9 as a novel possible marker for systemic sclerosis phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(8):1585–1589. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205013
133. Ebrahimi B, Nazarinia M, Molayem M. Calprotectin, an available prognostic biomarker in systemic sclerosis: A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2021;40(5):1709–1715. doi: 10.1007/s10067-020-05446-0
134. Pellicano C, Villa A, Carnazzo V, D’Ippolito G, Vinante I, Laterza F, et al. Serum calprotectin as a novel biomarker of disease severity and activity in systemic sclerosis patients. *Int J Mol Sci.* 2025;26(9):4290. doi: 10.3390/ijms26094290
135. Nistala K, Varsani H, Wittkowski H, Vogl T, Krol P, Shah V, et al. Myeloid related protein induces muscle derived inflammatory mediators in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R131. doi: 10.1186/ar4311
136. Lou Y, Zheng Y, Fan B, Zhang L, Zhu F, Wang X, et al. Serum levels of interleukins and S100A8/A9 correlate with clinical severity in patients with dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):196. doi: 10.1186/s12890-020-01226-3
137. Soyfoo MS, Roth J, Vogl T, Pochet R, Decaux G. Phagocyte-specific S100A8/A9 protein levels during disease exacerbations and infections in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2009;36(10):2190–2194.
138. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Nived O, Sturfelt G, et al. Increased serum levels of S100A8/A9 and S100A12 are associated with cardiovascular disease in patients with inactive systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(11):2048–2055. doi: 10.1093/rheumatology/ket263
139. Haga HJ, Brun JG, Berntzen HB, Cervera R, Khamashta M, Hughes GR. Calprotectin in patients with systemic lupus erythematosus: Relation to clinical and laboratory parameters of disease activity. *Lupus.* 1993;2(1):47–50. doi: 10.1177/096120339000200108
140. Tydén H, Lood C, Gullstrand B, Jönsen A, Ivars F, Leander-Son T, et al. Pro-inflammatory S100 proteins are associated with glomerulonephritis and anti-dsDNA antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(2):139–149. doi: 10.1177/0961203316655208
141. Sumova B, Cerezo LA, Szczukova L, Nekvindova L, Uher M, Hulejova H, et al. Circulating S100 proteins effectively discriminate SLE patients from healthy controls: A cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2019;39(3):469–478. doi: 10.1007/s00296-018-4190-2
142. Wakiya R, Kameda T, Ueeda K, Nakashima S, Shimada H, Mansour MF, et al. Hydroxychloroquine modulates elevated expression of S100 proteins in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28(7):826–833. doi: 10.1177/0961203319846391
143. Donohue SJ, Midgley A, Davies JC, Wright RD, Bruce I, Beresford MW, 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;214:108375. doi: 10.1016/j.clim.2020.108375
144. Davies JC, Midgley A, Carlsson E, Donohue S, Bruce IN, Beresford MW, et al. Urine and serum S100A8/A9 and S100A12 associate with active lupus nephritis and may predict response to rituximab treatment. *RMD Open.* 2020;6(2):e001257. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001257
145. Kim JW, Jung JY, Lee SW, Baek WY, Kim HA, Suh CH. S100A8 in serum, urine, and saliva as a potential biomarker for systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2022;13:886209. doi: 10.3389/fimmu.2022.886209
146. Homa-Mlak I, Mazurek M, Majdan A, Mlak R, Majdan M, Małecka-Massalska T. 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;28:e936534. doi: 10.12659/MSM.936534
147. Zervides KA, Jern A, Nystedt J, Gullstrand B, Nilsson PC, Sundgren PC, et al. Serum S100A8/A9 concentrations are associated with neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: A cross-sectional study. *BMC Rheumatol.* 2022;6(1):38. doi: 10.1186/s41927-022-00268-w
148. Muñoz-Grajales C, Barraclough ML, Diaz-Martinez JP, Su J, Bingham K, Kakvan M, et al. Serum S100A8/A9 and MMP-9 levels are elevated in systemic lupus erythematosus patients with cognitive impairment. *Front Immunol.* 2024;14:1326751. doi: 10.3389/fimmu.2023.1326751
149. Muñoz-Grajales C, Barraclough ML, Diaz-Martinez JP, Su J, Bingham K, Kakvan M, et al. Association of elevated serum S100A8/A9 levels and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025 May 19. doi: 10.1002/acr.25575
150. Kitagori K, Oku T, Wakabayashi M, Nakajima T, Nakashima R, Tian X, et al. Expression of S100A8 protein on B cells is associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):76. doi: 10.1186/s13075-023-03057-z
151. Zhao Y, Qi W, Huang C, Zhou Y, Wang Q, Tian X, et al. Serum calprotectin as a potential predictor of microvascular manifestations in patients with antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Ther.* 2023;10(6):1769–1783. doi: 10.1007/s40744-023-00610-9
152. Hoy CK, Naveen Kumar SK, Navaz SA, Sugur K, Yalavarthi S, Sarosh C, et al. Calprotectin impairs platelet survival in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(6):928–935. doi: 10.1002/art.42801
153. Sloan EE, Kmetova K, Naveen Kumar SK, Kluge L, Chong E, Hoy CK, et al. Non-criteria antiphospholipid antibodies and calprotectin as potential biomarkers in pediatric antiphospholipid syndrome. *Clin Immunol.* 2024;261:109926. doi: 10.1016/j.clim.2024.109926
154. Oktayoglu P, Mete N, Caglayan M, Bozkurt M, Bozan T, Em S, et al. Elevated serum levels of calprotectin (MRP8/MRP14) in patients with Behcet’s disease and its association with disease activity and quality of life. *Scand J Clin Lab Invest.* 2015;75(2):106–112. doi: 10.3109/00365513.2014.984319
155. Omma A, Sandikci SC, Colak S, Tecer D, Yucel C, Ozbalkan Z. Serum calprotectin and ischemia modified albumin levels as markers of disease activity in Behcet’s disease. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(6):609–613. doi: 10.5114/pdia.2017.71269
156. Tezcan D, Onmaz DE, Sivrikaya A, Hakkilen S, Körez MK, Gülcemal S, et al. Assessment of serum neopterin and calprotectin as biomarkers for subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever. *Ir J Med Sci.* 2023;192(4):2015–2022. doi: 10.1007/s11845-022-03173-w
157. Kilinc OC, Akdeniz YS, Taskin Z, Karabulut M, Kaya A, Bolayirli IM, et al. Exploring S100A8/A9, neopterin, and MMP3 in familial Mediterranean fever. *Clin Exp Immunol.* 2024;218(1):93–100. doi: 10.1093/cei/uxae049
158. Polat MG, Omma A, Gokeen N, Kilincay MF, Ozkan Karaahmetoglu S. Role of serum calprotectin in identifying familial Mediterranean fever attacks. *Ir J Med Sci.* 2024;193(4):1901–1909. doi: 10.1007/s11845-024-03659-9
159. Asan G, Derin ME, Doğan HO, Bayram M, Şahin M, Şahin A. Can calprotectin show subclinical inflammation in familial Mediterranean fever patients? *J Korean Med Sci.* 2020;35(10):e63. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e63
160. Holzinger D, Nippe N, Vogl T, Marketon K, Mysore V, Weinage T, et al. Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(5):1327–1339. doi: 10.1002/art.38369
161. Vedder D, Gerritsen M, Nurmohamed MT, van Vollenhoven RF, Lood C. A neutrophil signature is strongly associated with increased cardiovascular risk in gout. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(6):2783–2790. doi: 10.1093/rheumatology/keaa712
162. Safa A, Bagherifard A, Hadi Al-Baseesee H, Amini Kadijani A, Yahyazadeh H, et al. Serum calprotectin as a blood-based biomarker for monitoring knee osteoarthritis at early but not late stages. *Cartilage.* 2021;13(Suppl 1):1566S–1571S. doi: 10.1177/1947603520961161

163. Frade-Sosa B, Chacur CA, Augé JM, Ponce A, Sarmiento-Monroy JC, Azuaga AB, et al. Calprotectin in patients with rheumatic immunomediated adverse effects induced by checkpoints inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023;15(11):2984. doi: 10.3390/cancers15112984
164. Kaya T, Yaylacı S, Nalbant A, Yıldırım İ, Kocayigit H, Çokluk E, et al. Serum calprotectin as a novel biomarker for severity of COVID-19 disease. *Ir J Med Sci*. 2022;191(1):59-64. doi: 10.1007/s11845-021-02565-8
165. Mahler M, Meroni PL, Infantino M, Buhler KA, Fritzler MJ. Circulating calprotectin as a biomarker of COVID-19 severity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(5):431-443. doi: 10.1080/1744666X.2021.1905526
166. Zhang H, Zhang Q, Liu K, Yuan Z, Xu X, Dong J. Elevated level of circulating calprotectin correlates with severity and high mortality in patients with COVID-19. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(3):e1212. doi: 10.1002/iid3.1212
167. Udeh R, Advani S, de Guadiana Romualdo LG, Dolja-Gore X. Calprotectin, an emerging biomarker of interest in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(4):775. doi: 10.3390/jcm10040775
168. Machahua C, Guler SA, Horn MP, Planas-Cerezales L, Montes-Worboys A, Geiser TK, et al. Serum calprotectin as new biomarker for disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study in two independent cohorts. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8(1):e000827. doi: 10.1136/bmjjresp-2020-000827
169. Kotsiou OS, Papagiannis D, Papadopoulou R, Gourgoulianis KI. Calprotectin in lung diseases. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1706. doi: 10.3390/ijms22041706
170. Zuo Y, Naveen Kumar SK, Navaz S, Liang W, Sugur K, Kmetova K, et al. Epidemiological and translational study of calprotectin and atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol*. 2025;10(7):718-727. doi: 10.1001/jamacardio.2025.0945
171. Saenz-Pipaon G, Ravassa S, Larsen KL, Martinez-Aguilar E, Orbe J, Rodriguez JA, et al. Lipocalin-2 and calprotectin potential prognosis biomarkers in peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2022;63(4):648-656. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.01.012
172. Chen F, He Z, Wang C, Si J, Chen Z, Guo Y. Advances in the study of S100A9 in cardiovascular diseases. *Cell Prolif*. 2024;57(8):e13636. doi: 10.1111/cpr.13636
173. Plana E, Oto J, Herranz R, Medina P, Cana F, Miralles M. Calprotectin as a new inflammatory marker of abdominal aortic aneurysm: A pilot study. *Vasc Med*. 2022;29(2):189-199. doi: 10.1177/1358863X241231494
174. Haybar H, Ramezani B, Assareh AR, Karooni A, Azizidoost S. Calprotectin correlates with reduced level of LVEF and occurrence of cardiac arrhythmia in STEMI patients. *Adv Biomed Res*. 2024;13:90. doi: 10.4103/abr.abr\_438\_23
175. Amaya-Garrido A, Brunet M, Buffin-Meyer B, Piedrafita A, Grzesiak L, Agbegbo E, et al. Calprotectin is a contributor to and potential therapeutic target for vascular calcification in chronic kidney disease. *Sci Transl Med*. 2023;15(712):eabn5939. doi: 10.1126/scitranslmed.abn5939
176. Reshadmanesh T, Behnoush AH, Farajollahi M, Khalaji A, Ghondaghsaz E, Ahangar H. Circulating levels of calprotectin as a biomarker in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2024;47(7):e24315. doi: 10.1002/clc.24315
177. Porsch F, Binder CJ. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2024;21(11):780-807. doi: 10.1038/s41569-024-01045-7
178. Sparks R, Rachmaninoff N, Lau WW, Hirsch DC, Bansal N, Martins AJ, et al. A unified metric of human immune health. *Nat Med*. 2024;30(9):2461-2472. doi: 10.1038/s41591-024-03092-6

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
**Авдеева А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>  
**Баранов А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>  
**Самсонов М.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-1623>

# Болезнь Шёгрена: мифы и реальность.

## Часть II

**Б.Д. Чальцев<sup>1</sup>, В.И. Васильев<sup>2</sup>, А.В. Торгашина<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ООО «Ревмоцентр» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a  
<sup>2</sup>"Revmotsentr" LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnaya Krasnoselskaya str., 4

**Контакты:** Чальцев Богдан Дмитриевич, [bodya92@inbox.ru](mailto:bodya92@inbox.ru)  
**Contacts:** Bogdan Chaltsev, [bodya92@inbox.ru](mailto:bodya92@inbox.ru)

Поступила 02.09.2024  
 Принята 16.09.2025

Стоматологические и офтальмологические проявления болезни Шёгрена (БШ) впервые описаны более 100 лет назад, а в качестве самостоятельной нозологической единицы БШ получила признание в 1965 году. Тем не менее в настоящее время диагностика и лечение данного заболевания по-прежнему вызывают существенные затруднения. Во второй части статьи приведены наиболее распространенные и значимые мифы о клинических и лабораторных проявлениях, лимфопролиферативных осложнениях, а также о лечении БШ.

**Ключевые слова:** болезнь Шёгрена, синдром Шёгрена, MALT-лимфома, криоглобулинемия, васкулит, ритуксимаб

**Для цитирования:** Чальцев БД, Васильев ВИ, Торгашина АВ. Болезнь Шёгрена: мифы и реальность. Часть II. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):443–451.

### SJOGREN'S DISEASE: MYTHS AND REALITY. PART II

Bogdan D. Chaltsev<sup>1</sup>, Vladimir I. Vasilyev<sup>2</sup>, Anna V. Torgashina<sup>1</sup>

Oral and ocular manifestations of Sjögren's disease (SjD) were first described over 100 years ago, but SjD was recognized as an independent nosology in 1965. However, currently the diagnosis and treatment of this disease still pose significant difficulties. The second part of the article presents the most common and significant myths in clinical and laboratory manifestations, lymphoproliferative complications, and treatment of SjD.

**Key words:** Sjögren's disease, Sjögren's syndrome, MALT lymphoma, cryoglobulinemia, vasculitis, rituximab

**For citation:** Chaltsev BD, Vasilyev VI, Torgashina AV. Sjögren's disease: Myths and reality. Part II. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):443–451 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-443-451

### Раздел I. Лабораторные и клинические проявления болезни Шёгрена

**Миф.** «Повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) характерно для болезни Шёгрена»

**Реальность.** Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) у пациентов с болезнью Шёгрена (БШ) встречается часто и в большинстве случаев коррелирует с гиперпротеинемией, гипергамма-глобулинемией, повышением уровней поликлональных иммуноглобулинов, моноклональной гамма-патией или анемией, а повышение содержания СРБ встречается редко и ассоциируется с сопутствующей инфекцией, системными проявлениями (в частности, с васкулитом, артритом или поражением легких) и лимфомами [1–3].

**Миф.** «При болезни Шёгрена может развиться стойкий эрозивный артрит»

**Реальность.** Поражение суставов при БШ чаще всего проявляется преходящими, мигрирующими артралгиями и тендинитами, носят слабо выраженный и нестойкий характер, не характеризуется образованием эрозий в суставах, а также хорошо отвечают на низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [4–7], однако так же, как и при системной красной волчанке (СКВ), может приводить к артропатии Жакку [4, 7, 8]. Развитие стойкого выраженного артрита (особенно эрозивного и с повышением уровня СРБ), не отвечающего на низкие дозы ГК и НПВП,

у пациента с БШ является основанием для рассмотрения альтернативных диагнозов, в частности ревматоидного артрита (РА).

**Миф.** «В клинической практике крайне важно различать болезнь и синдром Шёгрена»

**Реальность.** Ранее в литературе использовались термины «первичный синдром Шёгрена» (СШ) для обозначения самостоятельного заболевания (или БШ в русскоязычной литературе) и «вторичный синдром Шёгрена» – при сочетании с другими иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). При этом данные умозрительные термины всего лишь отражают наличие/отсутствие сочетания или перекрестного синдрома двух состояний, тогда как с практической точки зрения не важно, имеет ли пациент первичный или вторичный СШ, поскольку ключевая цель при их выявлении одинакова – контроль клинических проявлений и осложнений данного состояния. Например, как при БШ, так и при вторичном СШ могут развиваться тяжелое поражение слюнных желез или глаз, типичное поражение внутренних органов или лимфомы [9–13]. При этом БШ/СШ нередко протекает хронически и скрыто прогрессирует в течение многих лет или даже десятилетий, поэтому для ранней диагностики сопутствующей субклинической БШ/СШ и персонификации терапии во всех случаях РА в дебюте представляется целесообразным выполнение анализа крови на антинуклеарный фактор на субстрате Нер-2 клеток (АНФ Нер-2),

при позитивности которого, а также при наличии жалоб на сухость во рту, глазах, увеличение слюнных или слезных желез проводится более углубленное обследование в отношении БШ. Интересно, что при сочетании РА и БШ в клинической картине часто доминирует тяжелый сухой кератоконъюнктивит, при этом поражение слюнных желез и суставов «затухает» и не беспокоит пациента, а эрозивные изменения в суставах могут длительное время не формироваться [14, 15]. При наличии же СКВ, системной склеродермии (ССД), идиопатических воспалительных миопатий (ИВМ) поводом для обследования на сопутствующую БШ должна являться позитивность пациента по антителам к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A), La/SS-B (анти-La/SS-B) или ревматоидному фактору (РФ), а также наличие типичных для БШ клинических проявлений.

**Миф.** «Подострая кожная волчанка – признак системной красной волчанки»

**Реальность.** Характерные для подострой кожной волчанки эритематозные фоточувствительные аннулярные полициклические высыпания с возвышающимися краями и просветлением в центре (по-другому, «кольцевидная эритема» и «Ro-позитивная кожа») наблюдаются у 10–20% пациентов с изолированной БШ [4, 16] (рис. 1), поэтому диагностический поиск у пациентов с подобными высыпаниями должен включать не только СКВ, но также и БШ [17].

**Миф.** «Самым распространенным вариантом интерстициального заболевания легких при болезни Шёгрена является лимфоцитарная интерстициальная пневмония»

**Реальность.** Лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП) является наиболее характерным, но не самым частым вариантом интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) у пациентов с БШ: неспецифическая интерстициальная пневмония наблюдается чаще, а также встречаются обычная интерстициальная пневмония и организующаяся пневмония [18, 19]. Важно отметить, что установление диагноза ЛИП исключительно на основании оценки результатов компьютерной томографии (КТ) чревато ошибками, так как лимфопролиферативные заболевания (лимфома

из клеток маргинальной зоны и АЛ-амилоидоз), возникающие у пациентов с БШ, при поражении легких могут имитировать практически любые компьютерно-томографические паттерны, характерные для ИЗЛ, однако особенное подозрение на предмет их развития должны вызывать очаговые/узловые изменения, а также ЛИП [20–22]. Ряд случаев БШ-ИЗЛ, которые ранее рассматривались как ЛИП, позднее были реклассифицированы в пользу лимфомы легких [20, 21, 23, 24]. Особенна высока вероятность наличия лимфомы в тех случаях ЛИП, которые сочетаются с плевритом, очагами консолидации, симптомом воздушной бронхографии или узелками более 11 мм (либо увеличивающимися в динамике узлами), а также с внутригрудной лимфаденопатией и отсутствием ответа на иммunoупрессивную терапию [22].

**Миф.** «Наиболее частым вариантом поражения почек при болезни Шёгрена является гломерулонефрит»

**Реальность.** Наиболее частым вариантом поражения почек при БШ является тубулоинтерстициальный нефрит, который ассоциируется с молодым возрастом и длительно персистирующими гиперпротеинемией и гипергамма-глобулинемией, приводит к дистальному почечному канальцевому ацидозу, что может привести к почечной недостаточности, гипокалиемии (иногда – с развитием гипокалиемического паралича) и нефроказинозу (иногда – с почечной коликой) [4, 18, 25]. Признаки нефроказиноза у таких пациентов можно обнаружить по результатам стандартной обзорной рентгенографии органов брюшной полости [18]. Гломерулонефриты развиваются статистически значимо реже, наиболее часто – в виде мембранопролиферативного гломерулонефрита, как проявление криоглобулинемического васкулита, реже могут встречаться другие типы [4, 18, 26, 27].

**Миф.** «При болезни Шёгрена часто возникает панкреатит»

**Реальность.** В ранних исследованиях частота хронического панкреатита при БШ достигала 40% [4], при этом у пациентов с БШ действительно часто выявляется повышение уровня сывороточной амилазы, однако клинически значимый панкреатит встречается редко [28, 29]. Следует



**Рис. 1.** Кольцевидная эритема у 3 пациентов с болезнью Шёгрена и высокой позитивностью по антителам к Ro/SS-A без клинических и лабораторных признаков системной красной волчанки (собственные данные)

помнить, что причиной повышения концентрации сывороточной амилазы может быть воспаление слюнных желез [30, 31], а также что многие описываемые в ранних исследованиях случаи клинически значимого панкреатита при БШ на самом деле могли являться проявлением неизвестного на тот момент времени и попавшего под «зонтик» БШ IgG4-связанного заболевания.

**Миф.** «Электронейромиография всегда позволяет диагностировать периферическую нейропатию при болезни Шёгрена»

**Реальность.** БШ нередко осложняется развитием нейропатии тонких волокон, при которой наблюдается чувство «жжения» в стопах, однако электронейромиография (ЭНМГ) не позволяет выявить существенные отклонения ввиду того, что калибр пораженных нервных волокон при этой патологии меньше разрешающей способности исследования. В таких случаях для подтверждения диагноза необходимо выполнение количественного кожного тестирования, при котором обнаруживается снижение плотности эпидермальных нервных волокон [32–34].

**Миф.** «При болезни Шёгрена часто развивается миозит»

**Реальность.** Несмотря на то что жалобы на боли в мышцах предъявляют до 25% пациентов с БШ, клинически значимый миозит с мышечной слабостью, повышенiem уровней мышечных ферментов и первично-мышечным паттерном изменений по данным игольчатой электромиографии при БШ развивается редко (1–2% случаев) [4, 35]. Поэтому при его наличии необходимо исключить сочетание с ИВМ, среди которых при БШ наиболее часто встречается спорадический миозит с включениями [36, 37].

**Миф.** «При болезни Шёгрена может быть изолированное поражение поднижнечелюстных слюнных желёз»

**Реальность.** Сиалоаденит поднижнечелюстных слюнных желёз (ПНЧСЖ) действительно может развиваться при БШ, но наблюдается редко, и, как правило, у таких пациентов также одновременно присутствуют сиалоаденит околоушных слюнных желез (ОУСЖ), высокая иммунологическая активность и требуется исключить диссеминированную лимфому слюнных желез [38]. Изолированный сиалоаденит ПНЧСЖ должен вызывать подозрение на другие возможные диагнозы – IgG4-связанное заболевание, амилоидоз, лимфому и другие [39–43].

## Раздел II. Лимфомы при болезни Шёгрена

**Миф.** «Частота лимфом при болезни Шёгрена не превышает 5%»

**Реальность.** Миф о редком развитии лимфом при БШ связан с несовершенством используемых для включения в исследования критерииев. Например, в группе пациентов с БШ, диагностированной по российским критериям, наблюдалась существенно более высокая частота лимфом при длительном наблюдении (медиана – 11 лет, лимфомы развились у 11,2%, а расчетная частота лимфом за 40 лет наблюдения составила 40% [4, 44, 45]) по сравнению с группой пациентов, диагноз которых устанавливается по европейским критериям 1993 г. (всего лишь 2% лимфом) [46]. При этом 40% пациентов «европейской» группы не имели иммунологических отклонений, что вызывало существенные сомнения в наличии у них БШ в действительности. Недавно опубликованы данные двух крупных зарубежных регистров БШ (диагноз устанавливался на основании критерииев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций

(ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г., включивших 878 и 11 966 пациентов соответственно: частота лимфом составила 16,7 и 3,5% соответственно, при этом в обоих регистрах доля позитивных по АНФ Нер-2 пациентов составляла около 90% [47, 48]. Таким образом, частота лимфом в исследованиях, по всей видимости, искусственно занижается за счет включения в них АНФ-негативных пациентов с ошибочно установленным диагнозом БШ.

**Миф.** «Лимфомы при болезни Шёгрена носят доброкачественный характер и не требуют проведения терапии»

**Реальность.** Лимфопролиферативные заболевания являются основной причиной смерти пациентов с БШ [4, 44, 49]. При этом при БШ возникают не только медленно-прогрессирующие лимфомы слюнных желез MALT-типа (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками), но и агрессивные диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДВКЛ), которые в большинстве случаев являются трансформированными из ранее возникшей не-диагностированной или нелеченой MALT-лимфомы, реже возможны случаи возникновения крупноклеточных лимфом *de novo*, лимфом селезенки, лимфоузлов, легких, костного мозга или других локализаций без поражения слюнных желез [4, 47–50]. Кроме того, существуют явные различия между первичными и ассоциированными с БШ MALT-лимфомами: последние характеризуются более высокой частотой диссеминации и трансформации в ДВКЛ [50–55], поэтому ранняя диагностика и лечение MALT-лимфом являются краеугольным камнем в наблюдении за пациентами с БШ.

**Миф.** «Стойкое увеличение околоушных слюнных желёз – типичный симптом болезни Шёгрена и не требует дальнейшего обследования»

**Реальность.** У пациентов с БШ, помимо рецидивирующего паротита, который купируется в течение 7–10 дней на фоне противовоспалительной, антибактериальной терапии или без терапии вовсе, действительно может развиться стойкое увеличение ОУСЖ [4]. При этом необходимо помнить, что именно стойкое увеличение больших слюнных желёз является наиболее значимым предиктором лимфомы при БШ [4, 44, 45]. Поэтому при его наличии, особенно если железы плотные на ощупь, увеличены асимметрично или имеются другие клинические предикторы лимфомы (криоглобулинемия, моноклональная гаммапатия, гипокомлементемия, васкулит, снижение числа CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов в периферической крови и др.), необходимо проводить дифференциальную диагностику между лимфоэпителиальным сиалоаденитом и лимфопролиферативными заболеваниями, наиболее оптимальным способом осуществления которой является биопсия ОУСЖ с последующими гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями, а также с исследованием ткани на В-клеточную клональность [4, 44, 45, 47, 48, 56].

**Миф.** «Наличие в дебюте болезни Шёгрена предикторов лимфомы (стойкое увеличение слюнных желез, снижение уровня C4-компоненты комплемента, пурпур, смешанная моноклональная криоглобулинемия, моноклональная гаммапатия) позволяет прогнозировать возникновение лимфомы, при их отсутствии риск развития лимфомы низкий»

**Реальность.** В действительности лимфомы часто развиваются у пациентов, у которых в дебюте болезни данных признаков не было [57]. Наличие у пациента стойкого

увеличения слюнных желез, снижения уровня С4-компонента комплемента, пурпурь, смешанной моноклональной криоглобулинемии, моноклональной гамма-патии не только повышает риск развития у него лимфомы в будущем, но и может говорить об уже развившейся опухоли, ввиду чего при обнаружении данных признаков требуется особенная настороженность. Стоит также отметить, что эти признаки являются независимыми предикторами смертности при БШ [47, 48], поэтому при их выявлении диагностика и адекватная терапия должны осуществляться как можно скорее.

**Миф.** «Отсутствие моноклональной гамма-патии в сыворотке крови позволяет исключить наличие лимфомы у пациента с болезнью Шёгрена»

**Реальность.** В действительности наш клинический опыт и недавние данные анализа крупных зарубежных регистров говорят о том, что только треть лимфом при БШ секрециирующие, поэтому отсутствие моноклональной гаммапатии отнюдь не гарантирует отсутствие лимфомы, однако обнаружение моноклональной гамма-патии должно быть поводом для настороженности в отношении лимфомы [4, 47, 48]. Моноклональная гамма-патия в тот или иной период заболевания наблюдается у 15–20% пациентов с БШ, и у большей части этих пациентов впоследствии диагностируются лимфопролиферативные заболевания [4].

**Миф.** «Лимфомы при болезни Шёгрена развиваются преимущественно у пациентов с системными проявлениями болезни. Контроль системных проявлений – контроль риска возникновения лимфомы, поэтому иммуносупрессивная терапия должна проводиться только при наличии системных проявлений болезни Шёгрена, при железистых формах заболевания необходима только симптоматическая терапия»

**Реальность.** В современных международных рекомендациях по лечению БШ при железистых формах рекомендовано использование только симптоматической терапии, а использование иммуносупрессивных препаратов рекомендуется только при поражении внутренних органов [58, 59]. При этом данные реальной клинической практики говорят о том, что лимфомы зачастую возникают у пациентов с железистой формой БШ без каких-либо системных проявлений и их развитие прежде всего ассоциировано с прогрессированием поражения слюнных желез, аявление системных проявлений (в частности ассоциированных с криоглобулинемией) является уже следствием начавшегося клонального В-клеточного лимфопролиферативного процесса в слюнных железах [27, 45, 47, 48, 60]. Поэтому в действительности контроль риска развития лимфомы возможен только при контроле поражения основного органа-мишени БШ – слюнных желез, который не может быть осуществлен с помощью только лишь симптоматической терапии.

### Раздел III. Лечение болезни Шёгрена

**Миф.** «Болезнь Шёгрена – это легкое, не угрожающее жизни заболевание»

**Реальность.** По данным мультицентрового испанского регистра, включившего 1580 пациентов с БШ, тяжелые потенциально жизнеугрожающие проявления наблюдались у 13% пациентов, включали лимфомы и поражение внутренних органов, ассоциировались с мужским полом, анемией, лимфопенией, позитивностью по РФ,

снижением уровней компонентов комплемента, криоглобулинемией и характеризовались смертностью в 20% случаев [61]. В нашем проспективном наблюдении 412 пациентов летальный исход наблюдался у 14,8%, основными причинами смерти были лимфомы (34,5%) и генерализованный васкулит (37,7%), а длительность БШ до развития летального исхода в среднем составила 20,7 года. Летальный исход наступал на развернутой или поздней стадии болезни, а его предикторами были значительное увеличение ОУСЖ, полинейропатия, лимфаденопатия, пурпур, спленомегалия, лейкопения, криоглобулинемия, анемия и тромбоцитопения [4]. При этом не существует предикторов, позволяющих на ранней стадии БШ с высокой долей вероятности прогнозировать будущее развитие жизнеугрожающих проявлений, поэтому, с нашей точки зрения, необходимо осуществлять активную патогенетическую терапию у всех пациентов при постановке диагноза БШ.

**Миф.** «Метотрексат, гидроксихлорохин, низкие дозы глюкокортикоидов эффективны при болезни Шёгрена»

**Реальность.** В ранних зарубежных исследованиях выдвигались гипотезы об эффективности гидроксихлорохина (ГХХ) при БШ [62, 63], однако российские и более крупные зарубежные исследования впоследствии продемонстрировали отсутствие статистически значимого влияния данного препарата на проявления болезни [4, 6, 64]. ГХХ и низкие дозы ГК могут быть эффективны при болях в суставах и кожной сыпи, а также могут несколько снижать уровни IgG, гамма-глобулинов и СОЭ [64–66], однако неэффективны в отношении поражения слюнных желез, глаз, внутренних органов и, что представляется наиболее важным, не предотвращают развитие системных проявлений и лимфомы, не влияют на выживаемость пациентов [4, 64]. Открытое годичное пилотное исследование эффективности метотрексата (МТ) при БШ продемонстрировало отсутствие влияния препарата на объективные параметры сухости, а также на СОЭ и уровень IgG [67]. Также о неэффективности МТ при БШ говорят многочисленные случаи развития лимфом у пациентов с сочетанием РА и БШ, получающих данный препарат [11, 68–71]. Несмотря на вышеуказанные данные, в российской ревматологической практике эти препараты по-прежнему широко, но безуспешно используются в лечении пациентов с БШ, у которых со временем формируется тяжелое поражение слюнных желез и глаз, а также системные проявления и лимфомы.

**Миф.** «Выявление синдрома Шёгрена у пациента с ревматоидным артритом или другими иммуновспомогательными ревматическими заболеваниями требует назначения только симптоматической терапии для снижения сухости во рту/глазах и не должно сказываться на выборе базисной терапии»

**Реальность.** В международных рекомендациях по лечению РА, СКВ и ССД не упоминается об оптимальной тактике терапии при сочетании этих заболеваний с БШ/СШ [72–75]. При этом широко используемые при различных системных заболеваниях МТ, ГХХ, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) α, интерлейкина (ИЛ) 6, янускиназ, а также абатантепт не показали своей эффективности при БШ [69–71, 76–81]. Кроме того, по некоторым данным, лечение МТ и ингибиторами ФНО-α может быть ассоциировано с повышенным риском развития лимфом [11, 82–85] и потому представляется неподходящей опцией для лечения БШ, при которой риск лимфопролиферативных

заболеваний и так статистически значимо повышен. По нашим данным, развитие лимфом при РА и ССД в большинстве случаев ассоциировано с прогрессированием сопутствующих БШ/СШ, а не с непосредственным течением РА или ССД [11, 12, 57, 86]. Таким образом, с нашей точки зрения, выявление сопутствующей БШ/СШ у пациента с РА или другими ИВРЗ является поводом для рассмотрения вопроса об инициации анти-В-клеточной терапии в режиме монотерапии или в комбинации с базисными противоспалительными препаратами.

**Миф.** «Терапия ритуксимабом должна использоватьться только при системных проявлениях болезни Шёгрена, поскольку неэффективна в отношении железистых проявлений»

**Реальность.** Согласно рекомендациям EULAR и Британского общества ревматологов, терапия ритуксимабом (РТМ) при БШ рекомендована только при наличии тяжелых системных проявлений [58, 59], что связано с неудачными результатами рандомизированных клинических исследований (РКИ), не выявивших различий с группой плацебо [87, 88]. Очевидно, что подобные результаты были связаны с несовершенным дизайном данных исследований, в которых период наблюдения составлял всего лишь 24–48 недель после введения 1000 или 2000 мг препарата, хотя известно, что возобновление циркуляции В-лимфоцитов в среднем наблюдается уже через 12–14 недель после введения 1000 мг и уже через 26 недель после введения 2000 мг РТМ, а при наличии выраженной гипергамма-глобулинемии (что часто наблюдается у пациентов с БШ) данные интервалы могут быть еще меньше [89, 90]. При этом в вышеуказанных РКИ достижение деплазии В-лимфоцитов в крови и тканях вовсе не отслеживалось, а в контрольной точке оценивалась динамика субъективных показателей по визуальной аналоговой шкале, но не объективная динамика состояния слюнных желез. Кроме того, ввиду короткой продолжительности в РКИ невозможна оценка влияния препарата на риск развития лимфом, которые при отсутствии эффективной терапии развиваются в среднем через 8–10 лет после начала БШ. Данные более длительных исследований из реальной клинической практики говорят об эффективности РТМ не только при системных, но и при железистых проявлениях болезни (рис. 2) [91–95]. В российских клинических рекомендациях [96], а также в рекомендациях ACR и Японского ревматологического общества [97, 98] РТМ рассматривается в качестве опции лечения не только системных проявлений и лимфом, но и железистых проявлений болезни.

**Миф.** «Имплантация зубов противопоказана при болезни Шёгрена»

**Реальность.** Нарушение качественного состава слюны и неуклонно нарастающая ксеростомия при БШ приводят к пришеечному кариесу и предрасполагают к ранней потере зубов. Однако вопреки вышеуказанному мифу данные клинической практики и недавних исследований свидетельствуют в пользу того, что имплантация зубов



**Рис. 2.** Объективная динамика железистых проявлений у пациентки 52 лет с болезнью Шёгрена на фоне терапии ритуксимабом (A) и после (Б) лечения. После 2,5 года лечения (суммарная доза 3500 мг) отмечается исчезновение определявшихся ранее полостей (черные стрелки) в паренхиме околоушных слюнных желез и появление не определявшихся ранее протоков (белые стрелки) – частичная репарация железы. Кроме того, у пациентки отмечена положительная динамика со стороны слюнных желез по данным ультразвукового исследования (уменьшились количество и размер гипоэхогенных зон), а также нарастание саливации на 1,6 мл, стимулированного теста Ширмера на 7–9 мм, пробы Норна на 5 с, купирование эпителиопатии роговицы (собственные данные)

при БШ характеризуется удовлетворительной переносимостью и эффективностью с выживаемостью зубных имплантов, сравнимой со здоровым контролем, и позитивно сказывается на качестве жизни пациентов с БШ [99, 100].

**Миф.** «При болезни Шёгрена не следует использовать контактные линзы»

**Реальность.** Ранее считалось, что ношение контактных линз может усугубить сухость глаз и эпителиопатию роговицы, однако на сегодняшний день данная ассоциация считается сомнительной, что, по всей видимости, связано с прогрессированием технологий изготовления линз [101]. Напротив, ношение терапевтических контактных линз на сегодняшний день рекомендовано для лечения сухости глаз при БШ с целью защиты глазной поверхности [102].

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы, регистрационный № 1021051402790-6.

#### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjögren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019;203:81–121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009
2. Ramos-Casals M, Acar-Denizli N, Vissink A, Brito-Zerón P, Li X, Carubbi F, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Childhood-

onset of primary Sjögren's syndrome: Phenotypic characterization at diagnosis of 158 children. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4558–4567. doi: 10.1093/rheumatology/keab032

3. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):301–312. doi: 10.1038/nrrheum.2015.29

4. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasilev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: A guide for physicians. Moscow: Publishing House of Moscow State University;2013 (In Russ.)].
5. Tsampoulas CG, Skopouli FN, Sartoris DJ, Kaplan P, Kursunoglu S, Pineda C, et al. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(3):333-339. doi: 10.3109/03009748609092600
6. Васильев ВИ, Симонова МВ, Сафонова ТН, Мач ЭС. Сравнительная оценка эффективности лечения синдрома Шегрена противоревматическими препаратами. *Терапевтический архив.* 1988;60(4):67-72. [Vasil'ev VI, Simonova MV, Safonova TN, Mach ES. Comparative evaluation of the treatment of Sjögren's syndrome with anti-rheumatic preparations. *Terapevticheskii arkhiv.* 1988;60(4):67-72 (In Russ.)].
7. Шорникова НС, Васильев ВИ, Смирнов АВ. Поражение суставов при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология.* 2002;40(1):13-16. [Shornikova NS, Vassiliev VI, Smirnov AV. Articular damage in Sjögren's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2002;40(1):13-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2002-742
8. Ballard M, Meyer O, Adle-Biassette H, Grossin M. Jaccoud's arthropathy with vasculitis and primary Sjögren's syndrome. A new entity. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2 Suppl 41):102-103.
9. Retamozo S, Brito-Zerón P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in primary Sjögren syndrome. *Lupus.* 2019;28(8):923-936. doi: 10.1177/0961203319857132
10. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martínez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: A pooled analysis within the Inter-Lymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-4038. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974
11. Vasiliev V, Gorodetskiy V, Palshina S, Gaiduk I, Shornikova N, Chaltsev B. Non-Hodgkin marginal cell lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022;43:44.
12. Васильев ВИ, Чальцев БД, Городецкий ВР, Пальшина СГ, Шорникова НС, Ананьева ЛП, и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):126-136. [Vasil'ev VI, Chal'tsev BD, Gorodetskii VR, Pal'shina SG, Shornikova NS, Anan'eva LP, et al. The relationship between Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2020;92(12):126-136 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200443
13. Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Kovrigina AM, Kokosadze NB, Гайдук ИВ, Митриков БВ, и др. Ритуксимаб в лечении нодальной В-клеточной лимфомы маргинальной зоны, болезни Шёгrena и аутоиммунного гепатита. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(5):64-71. [Logvinenko OA, Vasiljev VI, Kovrigina AM, Kokosadze NV, Gaiduk IV, Mitrikov BV, et al. Rituximab in the treatment of nodal B cell marginal zone lymphoma, primary Sjögren's syndrome and autoimmune hepatitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008; 46(5):64-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-417
14. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1987;14(6):1098-1103.
15. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis and progressive systemic sclerosis. A comparative study. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7(2):203-205.
16. Brito-Zerón P, Retamozo S, Akasbi M, Gandía M, Perez-De-Lis M, Soto-Cardenas MJ, et al. Annular erythema in primary Sjögren's syndrome: Description of 43 non-Asian cases. *Lupus.* 2014;23(2):166-175. doi: 10.1177/0961203313515764
17. Alniemi DT, Gutierrez A Jr, Drage LA, Wetter DA. Subacute cutaneous lupus erythematosus: Clinical characteristics, disease associations, treatments, and outcomes in a series of 90 patients at Mayo clinic, 1996–2011. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(3):406-414. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.030
18. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al.; EULAR Sjögren Syndrome Task Force. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200
19. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014;52(4):227-235. doi: 10.1016/j.resinv.2014.02.003
20. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: A clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(6):632-638. doi: 10.1164/rccm.200403-417OC
21. Watanabe Y, Koyama S, Miwa C, Okuda S, Kanai Y, Tetsuka K, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in Sjögren's syndrome showing only the LIP pattern radiologically. *Intern Med.* 2012;51(5):491-495. doi: 10.2169/internal-medicine.51.6242
22. Sirajuddin A, Raparia K, Lewis VA, Franks TJ, Dhand S, Galvin JR, et al. Primary pulmonary lymphoid lesions: Radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2016;36(1):53-70. doi: 10.1148/radiol.2016140339
23. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212(2):567-572. doi: 10.1148/radiology.212.2.r99au05567
24. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, Du Bois R, Sheppard MN, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology.* 1995;26(5):405-412. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x
25. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al.; EULAR-SS Task Force Big Data Consortium. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1042-1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209952
26. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-1109. doi: 10.1136/ard.2009.110619
27. Васильев ВИ, Пробатова НА, Варламова ЕЮ, Тупицын НН, Симонова МВ, Сафонова ТН, и др. Прогностические последствия смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Терапевтический архив.* 2004;78(8):61-68. [Vasiljev VI, Probatova NA, Varlamova YY, Tupitsyn NN, Simonova MV, Safonova TN, et al. Prognostic implications of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjögren's disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2004;78(8):61-68 (In Russ.)].
28. Tsianos EB, Tzioufas AG, Kita MD, Tsolas O, Moutsopoulos HM. Serum isoamylases in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1984;2(3):235-238.
29. Retamozo S, Acar-Denizli N, Rasmussen A, Horváth IF, Baldini C, Priori R, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome out of the ESSDAI classification: Prevalence and clinical relevance in a large international, multi-ethnic cohort of patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37 Suppl 118(3):97-106.
30. Takagi Y, Hashimoto K, Sasaki M, Eida S, Katayama I, Sumi M. Juvenile onset of primary Sjögren's syndrome: Changes in imaging findings during a 7-year progression. *Clin Exp Rheumatol.* 2022;40(12):2466-2467. doi: 10.55563/clinexprheumatol/z3exkq

31. Lam R, Muniraj T. Hyperamylasemia.. In: Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559273/> (Accessed: 25 December 2024).
32. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain*. 2005;128(Pt 11):2518-2534. doi: 10.1093/brain/awh605
33. Gorson KC, Ropper AH. Positive salivary gland biopsy, Sjögren syndrome, and neuropathy: Clinical implications. *Muscle Nerve*. 2003;28(5):553-560. doi: 10.1002/mus.10470
34. Göransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary Sjögren syndrome: A population-based study. *Arch Neurol*. 2006;63(11):1612-1615. doi: 10.1001/archneur.63.11.1612
35. Felten R, Giannini M, Nespolo B, Lannes B, Levy D, Seror R, et al. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: Data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):675-681. doi: 10.1093/rheumatology/keaa257
36. Naddaf E, Shelly S, Mandrekar J, Chamberlain AM, Hoffman EM, Ernste FC, et al. Survival and associated comorbidities in inclusion body myositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(5):2016-2024. doi: 10.1093/rheumatology/keab716
37. Хван ЮИ, Хелковская-Сергеева АН. Сочетание спорадического миозита с включениями и болезни Шегрена: обзор литературы и описание случая. *Современная ревматология*. 2023;17(1):78-82. [Khvan YI, Khelkovskaya-Sergeeva AN. Combination of sporadic inclusion body myositis and primary Sjögren's syndrome: Clinical case and review of literature. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):78-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-78-82]
38. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(6):386-403.
39. Pereira FG, Nogueira R, Pataca I, Sampaio R. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumour) of the submandibular gland: A neoplastic mimic. *BMJ Case Rep*. 2022;15(1):e245518. doi: 10.1136/bcr-2021-245518
40. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Bazarbachi A, Malard F, Harousseau JL, Mohty M. Comprehensive review of AL amyloidosis: Some practical recommendations. *Blood Cancer J*. 2021;11(5):97. doi: 10.1038/s41408-021-00486-4
41. Araújo GR, Moraes-Perdigão AL, Lopez-de-Cáceres CV, Almeida OP, Vargas PA, Roman-Tager EM, et al. Lymphomas affecting the submandibular glands. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2024;29(1):e78-e86. doi: 10.4317/medoral.26065
42. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ, Городецкий ВР, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ, и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(1):44-51. [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, Gorodetskiy VR, Sokol EV, Rodionova EB, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51]
43. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ, Пальшина СГ, Александрова ЕН, Раденска-Лоповок СГ, и др. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желез. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):92-102. [Vasilyev VI, Sokol EV, Rodionova EB, Palshina SG, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, et al. IgG4-related salivary gland lesions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(8):92-102 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587892-102
44. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;2(3):16-26. [Vasiljev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EY, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Oncohematology*. 2007;2(3):16-26 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8346-2007-0-3-16-26
45. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА, Кокосадзе НВ, Городецкий ВР, Ковригина АМ, и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):20-26. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, Kokosadze NV, Gorodetskiy VR, Kovrigina AM, et al. The role of parotid gland biopsy in early detection of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):20-26 (In Russ.)].
46. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):270-280. doi: 10.1097/00005792-200207000-00003
47. Chatzis LG, Stergiou IE, Goules AV, Pezoulas V, Tsourouflis G, Fotiadis D, et al. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome: Results from a harmonized dataset (1981–2021). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3576-3585. doi: 10.1093/rheumatology/keab939
48. Hernández-Molina G, Kostov B, Brito-Zerón P, Vissink A, Mandl T, Hinrichs AC, et al.; Sjögren Big Data Consortium. Characterization and outcomes of 414 patients with primary SS who developed hematological malignancies. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):243-255. doi: 10.1093/rheumatology/keac205
49. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999;42(8):1765-1772. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO;2-V
50. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, Ryzhikova NV, Sidorova YV, Sudarikov AB. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjögren's syndrome patients: Case series study and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):499-506. doi: 10.1007/s00296-019-04470-x
51. Nocturne G, Mariette X. Sjögren syndrome-associated lymphomas: An update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015;168(3):317-327. doi: 10.1111/bjh.13192
52. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, Gerli R, Carubbi F. Lymphoma and lymphomagenesis in primary Sjögren's syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:102. doi: 10.3389/fmed.2018.00102
53. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017;30(1-2):65-76. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.006
54. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Чальцев БД, Пробатова НА, Шорникова НС, Кокосадзе НВ, и др. Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы). *Современная ревматология*. 2022;16(6):84-91. [Vasiljev VI, Gorodetskiy VR, Chaltsev BD, Probatova NA, Shornikova NS, Kokosadze NV, et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: Case report and literature review. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(6):84-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-6-84-91
55. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Vasiljev VI. Characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(4):540-548. doi: 10.1111/1756-185X.13800
56. De Vita S, Isola M, Baldini C, Goules AV, Chatzis LG, et al. Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1586-1593. doi:10.1093/rheumatology/keac470
57. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: A distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2):272-280.

58. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
59. Price EJ, Benjamin S, Bombardieri M, Bowman S, Carte S, Ciurtin C, et al. British Society for Rheumatology guideline on management of adult and juvenile onset Sjögren disease. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(2):409-439. doi: 10.1093/rheumatology/keae152
60. Chaltsev B. The course of primary Sjögren's syndrome prior to the development of lymphoma: Should systemic therapy be used in the treatment of glandular forms of the disease? *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022;41.
61. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al.; GEAS-SS SEMI Registry. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: Clinical characterization and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 112(3):121-129.
62. Dawson LJ, Caulfield VL, Stanbury JB, Field AE, Christmas SE, Smith PM. Hydroxychloroquine therapy in patients with primary Sjögren's syndrome may improve salivary gland hypofunction by inhibition of glandular cholinesterase. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(4):449-455. doi: 10.1093/rheumatology/keh506
63. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: Its effect on salivary and serum inflammatory markers. *Ann Rheum Dis.* 1999;58(4):253-256. doi: 10.1136/ard.58.4.25
64. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: The JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(3):249-258. doi: 10.1001/jama.2014.7682
65. Kruize AA, Hené RJ, Kallenberg CG, van Bijsterveld OP, van der Heide A, Kater L, et al. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: A two year double blind crossover trial. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(5):360-364. doi: 10.1136/ard.52.5.360
66. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(5):252-261. doi: 10.1038/ncprheum0165
67. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14(5):555-558.
68. Городецкий ВР, Пробатова НА, Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Огородникова МД Седышев СХ, и др. Ревматоидный артрит с синдромом Шегрена и MALT-лимфомой околоушной железы, сочетающийся с множественной миеломой: описание случая и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):103-106 [Gorodetsky VR, Probatova NA, Logvinenko OA, Vasil'ev VI, Ogorodnikova MD, Sedyshev SKh, et al. Rheumatoid arthritis with Sjögren's syndrome and MALT lymphoma of the parotid gland, associated with multiple myeloma: Description of a case and review of literature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2010;48(2):103-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1423
69. Dawson TM, Starkebaum G, Wood BL, Willkens RF, Gown AM. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: Case series. *J Rheumatol.* 2001;28(1):47-53.
70. Sutcliffe N, Smith C, Speight PM, Isenberg DA. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas in two patients with rheumatoid arthritis on second-line agents, and secondary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(2):185-188. doi: 10.1093/rheumatology/39.2.185
71. Chaltsev B, Vasiliev V, Palshina S, Torgashina A, Sokol E, Khvan Y. Lymphomas in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2021;24:221. doi: 10.1111/1756-185X.14200
72. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356
73. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596
74. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
75. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-1339. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909
76. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: Results of the randomized, controlled trial of Remicade in primary Sjögren's syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum.* 2004;50(4):1270-1276. doi: 10.1002/art.20146
77. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjögren's syndrome: A twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(7):2240-2245. doi: 10.1002/art.20299
78. Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, Hoyng CB, van de Putte L, van den Hoogen F. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjögren's syndrome: A pilot study. *J Rheumatol.* 2004;31(1):96-101.
79. Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R, Duffau P, Saadoun D, Hachulla E, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: A multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):329-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467
80. Price E, Bombardieri M, Kivitz A, Matzkies F, Gurtovaya O, Pechonkina A, et al. Safety and efficacy of filgotinib, lanraplenib and tirabrutinib in Sjögren's syndrome: A randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4797-4808. doi: 10.1093/rheumatology/keac167
81. Baer AN, Gottenberg JE, St Clair EW, Sumida T, Takeuchi T, Seror R, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: Results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(3):339-348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218599
82. Calip GS, Patel PR, Adimadhyam S, Xing S, Wu Z, Swiss K, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. *Int J Cancer.* 2018;143(5):1062-1071. doi: 10.1002/ijc.31407
83. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6):1740-1751. doi: 10.1002/art.20311
84. Tanaka K, Ichikawa A, Umezawa N, Yamamoto K, Yoshifuji K, Okada K, et al. Lymphoproliferative disorder risk after methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Cancer Sci.* 2023;114(9):3719-3727. doi: 10.1111/cas.15894
85. Gong S, Crane GM, McCall CM, Xiao W, Ganapathi KA, Cuka N, et al. Expanding the spectrum of EBV-positive marginal zone lymphomas: A lesion associated with diverse immunodeficiency settings. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(10):1306-1316. doi: 10.1097/PAS.0000000000001113
86. Vasiliev V, Palshina S, Gaiduc I, Probatova N, Gorodetskiy V, Chaltsev B. Marginal zone lymphomas in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2022;41-42.
87. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-242. doi: 10.7326/M13-1085
88. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, et al. Randomized controlled trial of rituximab

- and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(7):1440-1450. doi: 10.1002/art.40093
89. Corne D, Costa S, Devauchelle-Pensec V, Jousse-Joulin S, Marcorelles P, Berthelot JM, et al. Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2016;67:102-110. doi: 10.1016/j.jaut.2015.11.002
90. Pers JO, Devauchelle V, Daridon C, Bendaoud B, Le Berre R, Bordron A, et al. BAFF-modulated repopulation of B lymphocytes in the blood and salivary glands of rituximab-treated patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2007;56(5):1464-77. doi: 10.1002/art.22603
91. Haacke EA, Bootsma H, Spijkervet FKL, Visser A, Vissink A, Kluin PM, et al. FcRL4<sup>+</sup> B-cells in salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients. *J Autoimmun.* 2017;81:90-98. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.012
92. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berarducci O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: A prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(5):R172. doi: 10.1186/ar4359
93. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП, Васильев ВИ, Соловьев СК, Авдеева АС. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57:1-10.
40. [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, Vasilyev VI, Solovyev SK, Avdeeva AS. Prospects for anti-B-cell therapy in immuno-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57:1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
94. Торгашина АВ. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шёгрена по результатам международных клинических исследований. *Современная ревматология.* 2020;14(1):85-92. [Torgashina AV. Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials. *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(1):85-92 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-92
95. Pontarini E, Sciacca E, Chowdhury F, Grigoriadou S, Rivellese F, Murray-Brown WJ, et al.; Trial for Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome Study Research Group. Serum and tissue biomarkers associated with Composite of Relevant Endpoints for Sjögren Syndrome (CRESS) and Sjögren Tool for Assessing Response (STAR) to B cell-targeted therapy in the TRIAL of Anti-B Cell Therapy in Patients with Primary Sjögren Syndrome (TRACTISS). *Arthritis Rheumatol.* 2024;76(5):763-776. doi: 10.1002/art.42772
96. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations.* Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
97. Carsen SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(4):517-527. doi: 10.1002/acr.22968
98. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol.* 2018;28(3):383-408. doi: 10.1080/14397595.2018.1438093
99. Almeida D, Vianna K, Arriaga P, Moraschini V. Dental implants in Sjögren's syndrome patients: A systematic review. *PLoS One.* 2017;12(12):e0189507. doi: 10.1371/journal.pone.0189507
100. Maarse F, Fennis WMM, Twisk JWR, Korfage A, Santing HJ, den Hartog L, et al. Dental implants in dentate primary and secondary Sjögren's syndrome patients: A multicenter prospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2022;33(11):1157-1170. doi: 10.1111/cior.13998
101. García-Marqués JV, Talens-Estarelles C, García-Lázaro S, Wolffsohn JS, Cerviño A. Systemic, environmental and lifestyle risk factors for dry eye disease in a mediterranean Caucasian population. *Cont Lens Anterior Eye.* 2022;45(5):101539. doi: 10.1016/j.clae.2021.101539
102. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, et al. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *Ocul Surf.* 2015;13(2):118-132. doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.001

**Чальцев Б.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>  
**Васильев В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>  
**Торгашина А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

# Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования

Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, А.А. Абрамкин<sup>1</sup>, Д.Ю. Вельтищев<sup>1,2</sup>, А.Б. Борисова<sup>1</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1

**Контакты:** Лисицына Татьяна Андреевна, [talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

**Contacts:** Tatiana Lisitsyna, [talisitsyna@rambler.ru](mailto:talisitsyna@rambler.ru)

Поступила 01.04.2025  
Принята 16.09.2025

**Актуальность.** Интерлейкин (ИЛ) 6 играет важную роль в патогенезе коморбидной ревматоидной артриту (РА) депрессии, а ингибиторы ИЛ-6, используемые для лечения больных РА, могут обладать антидепрессивным эффектом.

**Цель исследования** – оценить эффективность 24-недельной терапии ингибитором интерлейкина 6 олокизумабом (ОКЗ) в сочетании с психофармакотерапией (ПФТ) или без нее у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита.

**Материал и методы.** Включено 125 больных РА, из них 102 (81,6%) женщины, средний возраст – 48,5±12,6 года. У большинства (86,4%) отмечалась высокая активность РА, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП). У 34 (27,2%) пациентов была выявлена неэффективность одного или более генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). У всех пациентов психиатром в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в ходе полуструктурированного интервью диагностирована депрессия (хроническая или рекуррентная) различной степени выраженности. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в первой ( $n=49$ ) проводилось лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); во второй ( $n=51$ ) – лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психофармакотерапия (ПФТ); в третьей ( $n=25$ ) – лечение сБПВП+ПФТ. Продолжительность исследования – 24 недели. Динамика выраженности депрессии оценивалась по шкалам PHQ-9 (9-item Patient Health Questionnaire), MADRS (Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale); динамика выраженности тревоги – по HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale).

**Результаты.** После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии и тревоги во всех группах пациентов. Однако различия конечных и исходных значений шкал, заполняемых врачом-психиатром, были статистически значимо больше ( $p<0,001$ ) в группах пациентов, получающих ПФТ: во 2-й группе  $\Delta$ MADRS<sub>24-0</sub>=–20,2±6,57,  $\Delta$ HAM-A<sub>24-0</sub>=–13,2±5,68; в 3-й группе  $\Delta$ MADRS<sub>24-0</sub>=–17,8±4,73,  $\Delta$ HAM-A<sub>24-0</sub>=–13,4±4,41; в 1-й группе  $\Delta$ MADRS<sub>24-0</sub>=–5,42±7,14,  $\Delta$ HAM-A<sub>24-0</sub>=–4,58±6,80. Статистически значимых различий между группами по опроснику депрессии PHQ-9 не выявлено (в 1-й группе  $\Delta$ PHQ-9<sub>24-0</sub>=–4,89±4,87; во 2-й группе  $\Delta$ PHQ-9<sub>24-0</sub>=–6,73±4,97; в 3-й группе  $\Delta$ PHQ-9<sub>24-0</sub>=–7,26±5,58), несмотря на большее уменьшение выраженности депрессии по данной шкале в группах с ПФТ. По данным полуструктурированного интервью с психиатром и в соответствии с критериями МКБ-10 доля больных без депрессии через 24 недели после начала терапии была статистически значимо выше в группах пациентов, получавших ПФТ: 84,3% во 2-й группе, 100% – в 3-й, 16,3% – в 1-й.

**Выводы.** У пациентов с умеренной/высокой активностью РА и коморбидной депрессией ОКЗ без ПФТ способен приводить к уменьшению выраженности депрессии или, реже, к полному регрессу депрессивной симптоматики, преимущественно у пациентов с малой депресссией. Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает также выраженность тревоги, вместе с тем не устраняет ее полностью. Оптимальным для полного регресса депрессии и тревоги у данной категории больных РА является сочетание ОКЗ и ПФТ.

**Ключевые слова:** интерлейкин 6, ревматоидный артрит, депрессия, олокизумаб

**Для цитирования:** Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Борисова АБ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):452–462.

## EFFICACY OF OLOKIZUMAB IN TREATING COMORBID DEPRESSION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Anton A. Abramkin<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Veltishchev<sup>1,2</sup>, Anastasia B. Borisova<sup>1</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

**Background.** Interleukin (IL) 6 plays an important role in the pathogenesis of comorbid rheumatoid arthritis (RA) depression. IL-6 inhibitors used to treat patients with RA may also have an antidepressant effect.

**The objective** of this study is to evaluate the effectiveness of 24-week interleukin 6 inhibitor therapy with olokizumab (OKZ) in combination with or without psychopharmacotherapy (PPT) in patients with moderate to high rheumatoid arthritis activity.

**Material and methods.** A total of 125 patients with RA were included, 102 (81.6%) of them being women. The average age of the patients was 48.5±12.6 years; the majority of the patients (86.4%) had high RA activity and had shown ineffectiveness with stable 12-week therapy using conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). Additionally, 34 (27.2%) patients had shown inefficiency with one or more biological DMARDs.

According to the International Classification of Diseases, 10<sup>th</sup> revision (ICD-10), a psychiatrist diagnosed varying severity of depression (chronic or recurrent) in all patients during a semi-structured interview. At week 0, all patients were randomized using sequential numbers in a 2:2:1 ratio into one of three groups: in the group 1, patients received csDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks (q4w) ( $n=49$ ); in the group 2, patients received csDMARDs+OKZ 64 mg subcutaneously q4w along with psychopharmacotherapy (PPT) ( $n=51$ ); in the group 3, patients received csDMARDs+PPT ( $n=25$ ). The study duration was 24 weeks. The severity of depression was assessed using the PHQ-9 (Patient Health Questionnaire 9) and MADRS (Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale) scales; while anxiety was assessed using the HAM-A (Hamilton Anxiety Rating Scale) scale. Projective experimental psychological techniques were also used.

**Results.** After 12 and 24 weeks of therapy, a significant decrease in the severity of depression and anxiety was observed in all groups of patients. However the differences between the final and initial values of the scales filled in by a psychiatrist were statistically significantly greater ( $p<0.001$ ) in the groups of patients receiving PPT: in the group 2 ( $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-20.2\pm6.57$ ;  $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13.2\pm5.68$ ) and group 3 ( $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-17.8\pm4.73$ ;  $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-13.4\pm4.41$ ), compared with the group 1 ( $\Delta\text{MADRS}_{24-0}=-5.42\pm7.14$ ;  $\Delta\text{HAM-A}_{24-0}=-4.58\pm6.80$ ). There were no significant differences between the groups according to the PHQ-9 depression questionnaire (respectively, in group 1,  $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-4.89\pm4.87$ ; in group 2,  $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-6.73\pm4.97$ ; in group 3,  $\Delta\text{PHQ-9}_{24-0}=-7.26\pm5.58$ ), despite a greater decrease in the severity of depression observed in the groups with PPT. According to a semi-structured interview with a psychiatrist and in accordance with the criteria of ICD-10 the proportion of patients without depression 24 weeks after the start of therapy was significantly higher in the groups receiving PPT: 84.3% in group 2, 100% in group 3, and 16.3% in group 1.

**Conclusion.** In patients with moderate/high RA activity and comorbid depression, OKZ without PPT can lead to a decrease in the severity of depression or, less often, to a complete regression of depressive symptoms, mainly in patients with minor depression. OKZ therapy without PPT also reduces the severity of anxiety, but does not eliminate it completely. The combination of OKZ and PPT is optimal for achieving complete regression of depression and anxiety in this category of RA patients.

**Key words:** interleukin 6, rheumatoid arthritis, depression, olokizumab

**For citation:** Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Borisova AB, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab in treating comorbid depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):452–462 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-452-462

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – наиболее распространенное иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), встречающееся у 0,5–1% населения, которое ассоциируется с тяжелыми социально-экономическими последствиями и сокращением продолжительности жизни пациентов [1, 2]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при РА являются психические расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС), преимущественно хроническая и рекуррентная депрессия, выявляемые, по данным различных авторов, у 48–80% пациентов, и умеренные когнитивные нарушения (КН), которые характерны для 97,6% больных [3–6]. Депрессия у пациентов с РА ассоциируется с усилением восприятия боли, хронической утомляемостью, снижением трудоспособности и качества жизни. Все эти факторы относятся к числу показателей, оцениваемых самим пациентом (ПОСП или PROs, patient-reported outcomes), которым в настоящее время придается важное значение при оценке эффективности терапии. Пациенты с депрессией реже достигают низкой активности и ремиссии РА, требуют увеличения затрат на лечение в связи с неэффективностью стандартной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП) и необходимостью назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [7]. Кроме того, депрессия наряду с ожирением и фибромиалгией является основной причиной неудовлетворенности проводимой адекватной в отношении контроля воспаления иммуносупрессивной терапией РА [8].

Высокая частота депрессии среди пациентов с РА обусловлена единими с данным ИВРЗ провоспалительными механизмами патогенеза, лежащими в основе формирования таких общих симптомов, как хроническая боль, утомляемость, нарушения сна, снижение аппетита и веса, а также общими провоцирующими и предрасполагающими стрессовыми факторами, в частности перенесенными в детстве. Подтверждение важной роли воспаления в патогенезе психических расстройств было получено в работах,

продемонстрировавших гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 6, у пациентов с большим депрессивным расстройством, биполярным расстройством и шизофренией [9–12]. При этом концентрация ИЛ-6 сохраняется высокой вне зависимости от обострения данных заболеваний и снижается только на фоне эффективной терапии [9].

Значимая роль ИЛ-6 в патогенезе депрессии позволяет предположить, что моноклональные антитела к ИЛ-6 или его рецепторам, которые с успехом используются для лечения больных РА, могут оказать терапевтический эффект у пациентов с депрессией и другими психическими расстройствами, в патогенезе которых важную роль играет хроническое воспаление.

W.C. Drevets и соавт. [13], в систематическом обзоре обобщили результаты метаанализов исследований эффективности различных противовоспалительных препаратов, в том числе ГИБП, с разным механизмом действия в отношении «сопутствующих» депрессивных симптомов, оцененных как вторичные конечные точки в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) у пациентов с ИВРЗ. Было показано, что антицитокиновые препараты, в первую очередь ингибиторы ИЛ-6, способны уменьшать симптомы депрессии. В 2024 г. G. Citera и соавт. [14], обобщившие результаты РКИ, показали, что ингибитор янускиназ тофакитиниб, также блокирующий ИЛ-6, уменьшает частоту вероятной депрессии и генерализованного тревожного расстройства по сравнению с плацебо.

С мая 2020 г. в России для лечения взрослых пациентов с РА средней и высокой степени активности с успехом используется олокизумаб (OK3) – гуманизированное моноклональное антитело (IgG4 $\kappa$ ), специфически нейтрализующее ИЛ-6, фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность которого при РА были доказаны в трех РКИ (CREDO 1, 2 и 3) [15–17] и последующим за ними открытым исследованием, включившим 2104 пациента [18].

**Целью** настоящего исследования является оценка эффективности воздействия 24-недельной терапии

олокизумабом в сочетании с психофармакотерапией (ПФТ) или без нее на частоту и выраженность коморбидной депрессии у больных с умеренной/высокой активностью ревматоидного артрита, недостаточно контролируемой синтетическими базисными противовоспалительными препаратами. Предварительные результаты исследования были опубликованы ранее [19]. В данной статье мы приводим финальные результаты.

### Материал и методы

Проведено одноцентровое, проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование фазы IV для оценки эффективности препарата ОКЗ в отношении симптомов депрессии у больных РА умеренной/высокой степени активности, недостаточно контролируемой сБПВП, которое было одобрено локальным этическим комитетом и ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 20 от 22.12.2020).

#### *Критерии включения в исследование:*

1. Возраст 18–65 лет.
2. Диагноз РА, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов / Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.; длительность заболевания не менее 12 недель до скринингового визита.
3. Стабильный режим терапии РА сБПВП не менее 12 недель до скринингового визита.
4. Число припухших суставов (ЧПС)  $\geq 6$ .
5. Число болезненных суставов (ЧБС)  $\geq 6$ .
6. Уровень С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 6$  мг/л.
7. Достоверный диагноз депрессивного расстройства, согласно МКБ-10.
8. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.
9. Согласие соблюдать надежный метод контрацепции на протяжении всего периода исследования.

#### *Критерии невключения в исследование:*

1. Любое другое ревматическое заболевание, помимо РА.
2. Терминальная стадия печеночной, почечной, дыхательной недостаточности или тяжелая застойная сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, тяжелый сахарный диабет.
3. Злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание в анамнезе.
4. Неспособность к самообслуживанию.
5. Любая текущая активная вторичная инфекция, включая туберкулезную, гепатит В или С.
6. Беременность или кормление грудью.
7. Гиперчувствительность к другим ингибиторам ИЛ-6 в анамнезе.
8. Прием любых психотропных препаратов, помимо назначаемых в исследовании.
9. Прием любых наркотических препаратов.
10. Алкоголизм, злоупотребление лекарственными средствами и лекарственная зависимость в анамнезе.
11. Любое тяжелое хроническое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, может помешать соблюдению требований протокола.

Всего в исследование включено 125 человек. Исходно средний возраст пациентов составил  $48,5 \pm 12,6$  года,

большинство – женщины ( $n=102$  – 81,6%). Все пациенты при включении получали сБПВП, преимущественно метотрексат ( $n=68$  – 54,4%) и лефлуномид ( $n=43$  – 34,4%), 82 (65,6%) больных получали малые дозы глюкокортикоидов (ГК), у 34 (27,2%) в анамнезе отмечена неэффективность одного или более ГИБП, преимущественно ( $n=20$  – 16%) ингибиторов фактора некроза опухоли α. «Трудный для лечения» («difficult-to-treat») фенотип РА был отмечен у 12 (9,6%) больных.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения на неделе 0, рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 проводилось лечение сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели ( $n=49$ ); во группе 2 – сБПВП+ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели + психофармакотерапия (ПФТ) ( $n=51$ ); в группе 3 – сБПВП+ПФТ ( $n=25$ ). Диагностика психических расстройств проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с критериями МКБ-10 в ходе полуструктурированного интервью. ПФТ назначалась и контролировалась психиатром. Выбор психотропного препарата осуществлялся в зависимости от психопатологической структуры депрессии, наличия КН, типа аффективности пациента. Применялись антидепрессанты (сертралин, агомелатин, миансерин) и нейролептики (сульпирид, амисульприд, перфеназин, кветиапин). Продолжительность исследования – 24 недели. Визиты проводились ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования оценивалась эффективность лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты в группе 3 (сБПВП+ПФТ) к 12-й неделе исследования не достигали низкой активности по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ), им добавлялся к лечению ОКЗ и они переводились в группу 2. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включался новый.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводилась ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) на каждом визите ежемесячно [20]. Оценка выраженности депрессии и тревоги проводилась врачом-психиатром на каждом визите ежемесячно с использованием опросника для диагностики депрессии, заполняемого пациентом (PHQ-9, 9-item Patient Health Questionnaire) [21], и шкал, заполняемых врачом: шкалы выраженности депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS, Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale) [22] и шкалы выраженности тревоги Гамильттона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [23]; а также проективных экспериментально-психологических методик [24, 25]. Для оценки когнитивных функций использованы методики оценки памяти (механической и ассоциативной), «5-й лишний» [26] и «классификация» [27]. За пороговые значения наличия депрессии и тревоги принимались следующие показатели шкал: PHQ-9 $>5$ , MADRS $>16$ , HAM-A $>7$ . Осмотр врачом-психиатром пациентов, получающих ПФТ, проводился еженедельно в течение первых 4 недель после назначения ПФТ, затем – ежемесячно. При недостаточной эффективности ПФТ в течение первых 4 недель терапии проводилась ее коррекция. Ежемесячно регистрировались ПОСП, включая оценку функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire) [28], качества жизни по EQ-5D (EuroQoL 5 Dimensions) [29], общую оценку состояния

здоровья (ООСЗ) и выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм.

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM ревматоидного фактора (РФ) измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания) (верхняя граница нормы – 5,0 ЕД/мл).

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – среднеквадратическое отклонение от среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом ( $Me$  [25-й; 75-й процентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна – Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При включении в исследование пациенты трех групп не различались по возрасту, полу, длительности РА, частоте различных клинических и рентгенологических стадий РА, серопозитивности по РФ/АЦЦП, ЧБС, ООСЗ пациентом, выраженности функциональных ограничений по индексу HAQ, качеству жизни по индексу EQ-5D, текущей и кумулятивной дозе ГК. Больные группы 3 реже

имели внесуставные проявления РА, имели меньшую продолжительность утренней скованности, меньшее ЧПС, менее высокую активность РА и выраженнее боли по ВАШ, меньшую концентрацию СРБ, лучшую ООСЗ врачом и реже принимали ГК, чем пациенты групп 1 и 2 (табл. 1).

На момент включения в исследование текущее депрессивное расстройство выявлено у всех пациентов. При этом у 35 (28,0%) из них отмечена анозогнозия психического расстройства, то есть они не осознавали, что находятся в депрессии. Структура депрессии в соответствии с МКБ-10 [30] выглядела следующим образом: у 51 (40,8%) больного была диагностирована дистимия (хроническая депрессия); у 35 (28,0%) – рекуррентное депрессивное расстройство с текущим депрессивным эпизодом; у 34 (27,2%) – депрессивный эпизод в рамках биполярного аффективного расстройства (БАР); у 5 (4,0%) – текущий единичный депрессивный эпизод. По классификации психических расстройств DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition [31]) у 64 (51,2%) пациентов депрессия соответствовала выраженной большого, у 61 (48,8%) – малого депрессивного расстройства. Частота большой/малой депрессии была сравнима в группах 1 и 2, но в группе 2 частота большой депрессии была статистически значимо больше ( $n=32$  – 62,7%) по сравнению с группой 3 ( $n=9$  – 36%). Выраженность депрессии по MADRS была статистически значимо выше у пациентов группы 2 по сравнению с пациентами группы 1. Пациенты трех групп не различались по длительности депрессии на момент включения в исследование (табл. 1, 2).

После 12 и 24 недель терапии отмечено статистически значимое уменьшение выраженности депрессии как по опроснику PHQ-9, который заполняется пациентом, так и по шкале MADRS, заполняемой врачом-психиатром, во всех группах. Выраженность тревоги по шкале HAM-A, заполняемой врачом-психиатром, также снижалась во всех группах. Однако разница конечных и исходных значений ( $\Delta$ ) всех шкал, кроме PHQ-9, была статистически значимо больше в группах 2 и 3, в которых пациенты получали ПФТ.

**Таблица 1.** Общая характеристика больных при включении в исследование

Показатели	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами (p)
Возраст (годы), $M \pm \sigma$	46,8±13,6	49,9±12,4	48,4±11,3	н/з
Пол: мужчины/женщины, n (%)	6/43 (12,2/87,8)	11/40 (21,6/78,4)	6/19 (31,6/68,4)	н/з
Длительность РА (мес.), $Me$ [25-й; 75-й процентили]	72 [36; 132]	72 [30; 144]	60 [36; 120]	н/з
Продолжительность утренней скованности (мин.), $Me$ [25-й; 75-й процентили]	180 [80; 240]	180 [120; 240]	60 [60; 120]	$p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,003$
ЧПС, $M \pm \sigma$	9,14±3,58	9,98±4,30	6,72±2,47	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,001$
ЧБС, $M \pm \sigma$	12,5±5,34	13,4±4,89	12,7±5,49	н/з
ООСЗ по ВАШ (мм), $M \pm \sigma$ :				
– пациентом	62,4±13,8	62,2±17,8	58,2±14,9	н/з
– врачом	55,6±10,7	56,9±15,9	48,2±12,2	$p_{1-3}=0,012$ $p_{2-3}=0,023$
Боль по ВАШ, мм, $M \pm \sigma$	66,6±16,8	65,7±18,3	57,5±19,1	$p_{1-3}=0,047$
DAS28-СРБ, $M \pm \sigma$	5,86±0,65	6,01±0,73	5,38±0,78	$p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,001$

Показатели	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами (p)
SDAI, M±σ	37,7±10,1	41,2±14,3	32,4±10,2	p <sub>2-3</sub> =0,001
CDAI, M±σ	33,1±9,73	35,0±10,1	29,9±7,97	p <sub>2-3</sub> =0,041
Высокая активность РА по DAS28-СРБ, n (%)	45 (91,8)	48 (94,1)	15 (60,0)	p <sub>1-3; 2-3</sub> <0,001
Клиническая стадия РА, n (%)				
– ранняя	2 (4,08)	2 (3,92)	3 (12,0)	н/з
– развернутая	29 (59,2)	28 (54,9)	17 (68,0)	н/з
– поздняя	18 (36,7)	21 (41,2)	5 (20,0)	н/з
Внесуставные проявления, n (%)	18 (36,7)	20 (39,2)	3 (12,0)	p <sub>1-3</sub> =0,026 p <sub>2-3</sub> =0,016
Рентгенологическая стадия РА III–IV, n (%)	20 (40,8)	23 (45,1)	9 (36,0)	н/з
Индекс HAQ, M±σ	1,42±0,53	1,43±0,61	1,24±0,48	н/з
Индекс качества жизни EQ-5D, Ме [25-й; 75-й процентили]	0,52 [-0,02; 0,59]	0,52 [-0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Длительность депрессии (мес.), Ме [25-й; 75-й процентили]	180 [96; 324]	300 [144; 432]	306 [180; 432]	н/з
Частота большой/малой депрессии, n (%)	23 (46,9)/26 (53,1)	32 (62,7)/19 (37,2)	9 (36,0)/16 (64,0)	p <sub>2-3</sub> =0,028
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентили]	28,9 [18,1; 48,5]	31,0 [22,0; 78,5]	11,1 [6,7; 23,6]	p <sub>1-3; 2-3</sub> <0,001
Позитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	33 (67,3)	41 (80,4)	13 (52,0)	н/з
Принимают ГК, n (%)	36 (73,4)	37 (72,5)	9 (36,0)	p <sub>1-3</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,003
Доза ГК (мг/сут.), Ме [25-й; 75-й процентили]	5,0 [0; 5,0]	5,0 [0; 10,0]	0 [0; 10,0]	н/з
Кумулятивная доза ГК (г), Ме [25-й; 75-й процентили]	3,0 [0,75; 7,65]	2,7 [0,75; 11,6]	1,2 [0; 10,8]	н/з

**Примечание:** сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; н/з – различия между группами статистически не значимы; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; ООСЗ – общая оценка состояния здоровья; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5 dimensions; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруленированному пептиду; ГК – глюокортикоиды; p<sub>1-3</sub>, p<sub>2-3</sub> – статистическая значимость различий между соответствующими группами

Согласно шкале MADRS, доля пациентов без депрессии к 24-й неделе наблюдения была статистически значимо больше в группах 2 и 3, пациенты которых получали ПФТ, по сравнению с группой 1: 46 (90,2%) и 25 (100%) против 13 (26,5%) соответственно ( $p<0,001$ ). В то же время, по данным опросника PHQ-9, статистически значимых различий по частоте пациентов без депрессии между группами не выявлено, хотя в группе 1 их было несколько меньше, чем в группах 2 и 3: 26 (53,1%), 36 (70,6%) и 17 (68,0%) соответственно, что подтверждает субъективность оценки состояния при использовании опросников и различия в этой оценке врачом и пациентом (табл. 2).

По данным полуструктурированного интервью с психиатром и в соответствии с критериями DSM-5, частота большой депрессии статистически значимо снизилась по сравнению с исходной во всех группах: в группе 1 – с 46,9% (23 из 49 человек) до 24,5% (12 из 49 человек;  $p=0,026$ ) к 12-й неделе и до 12,2% (6 из 49 человек;  $p<0,001$ ) к 24-й неделе; в группе 2 – с 62,7% (32 из 51 человека) до 0% к 12-й и 24-й неделям ( $p<0,001$ ); в группе 3 – с 36% (9 из 25 человек) до 4% (1 из 25 человек;  $p=0,005$ ) к 12-й неделе и до 0% ( $p<0,001$ ) к 24-й неделе терапии. Встречаемость малой депрессии на фоне лечения статистически не значимо выросла в группе 1 к 12-й неделе с 53,1% (26 из 49 человек) до 61,2% (30 из 49 человек;  $p=0,41$ ), а к 24-й неделе – до 71,4%

(35 из 49 человек;  $p=0,061$ ) за счет трансформации большой депрессии в малую. В группе 2 частота малой депрессии статистически значимо снизилась с 37,2% (19 из 51 человека) до 17,6% (9 из 51 человека;  $p=0,027$ ) к 12-й неделе и до 15,7% (8 из 51 человека;  $p=0,014$ ) – к 24-й неделе. В группе 3 также отмечено статистически значимое уменьшение частоты малой депрессии за счет регресса депрессивной симптоматики с 64% (16 из 25 человек) до 12% (3 из 25 человек;  $p<0,001$ ) к 12-й неделе и до 0% ( $p<0,001$ ) – к 24-й неделе. По сравнению с исходным состоянием, когда признаки депрессии были выявлены у всех пациентов, после 24 недель терапии депрессивные симптомы полностью регressedировали в группе 1 у 8 из 49 пациентов (16,3%;  $p=0,004$ ), в группе 2 – у 43 из 51 пациента (84,3%;  $p<0,001$ ), в группе 3 – у 25 из 25 пациентов (100%;  $p<0,001$ ); различия между группами 1 и 2–3 после 24 недель терапии статистически значимы ( $p<0,001$ ) (рис. 3). 24-недельная терапия ОКЗ без ПФТ (группа 1) привела к уменьшению выраженности депрессии у 17 пациентов, исходно имевших большую депрессию и у 8 пациентов с малой депрессией, т. е. у 25 (51%) из 49 пациентов. В группах, получавших ПФТ с ОКЗ, или без него выраженность депрессии к концу наблюдения уменьшилась у всех пациентов.

На фоне терапии во всех группах отмечено статистически значимое уменьшение активности РА, согласно

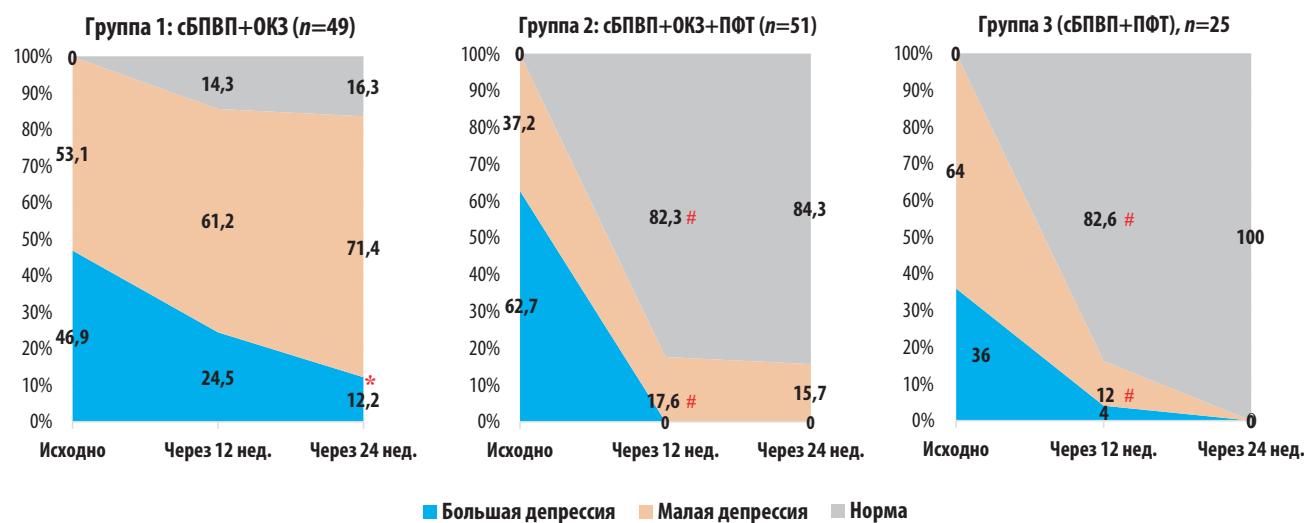
**Таблица 2.** Динамика выраженности депрессии по MADRS и PHQ-9 и тревоги по HAM-A в зависимости от проводимой терапии

Шкалы	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, p
<b>PHQ-9, M±σ</b>				
исходно	8,94±5,94	10,3±5,78	10,2±5,71	н/з
через 12 недель	4,61±3,49	4,66±3,33	5,84±5,08	н/з
через 24 недели	4,27±3,66	3,63±2,83	4,40±2,84	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 12–0)	-4,32±4,67	-5,64±4,97	-4,84±5,73	н/з
ΔPHQ-9 (нед. 24–0)	-4,89±4,87	-6,73±4,97	-7,26±5,58	н/з
Статистическая значимость различий по PHQ-9 в группе через 12 и 24 нед., p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}=0,012$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без депрессии по PHQ-9 к 24-й неделе, n (%)	26 (53,1)	36 (70,6)	17 (68,0)	н/з
<b>MADRS, M±σ,</b>				
исходно	23,7±6,47	26,8±6,21	23,6±4,04	$p_{1-2}=0,018$ $p_{2-3}=0,034$
через 12 недель	18,8±6,56	9,92±4,81	8,70±5,54	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
через 24 недели	18,4±7,61	6,87±4,87	6,66±3,19	$p_{0-12}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
ΔMADRS (нед. 12–0)	-4,83±7,85	-16,9±7,98	-15,3±6,27	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
ΔMADRS (нед. 24–0)	-5,42±7,14	-20,2±6,57	-17,8±4,73	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
Статистическая значимость различий по MADRS в группе через 12 и 24 нед., p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,002$ $\Delta p_{12-24}=0,025$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без депрессии по MADRS к 24-й нед., n (%)	13 (26,5)	46 (90,2)	25 (100)	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
<b>HAM-A, M±σ,</b>				
исходно	17,8±4,76	19,6±4,77	18,4±3,17	н/з
через 12 недель	14,5±5,72	8,64±3,63	7,78±3,75	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
через 24 недели	13,1±5,48	6,59±3,09	5,92±2,58	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
ΔHAM-A (нед. 12–0)	-3,22±6,37	-10,9±5,73	-10,3±5,68	$p_{1-2, 1-3}<0,001$
ΔHAM-A (нед. 24–0)	-4,58±6,80	-13,2±5,68	-13,4±4,41	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$
Статистическая значимость различий по HAM-A в группе через 12 и 24 нед., p	$p_{0-12}=0,003$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,003$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Доля пациентов без тревоги по HAM-A к 24-й нед., n (%)	6 (12,2)	30 (58,8)	17 (68,0)	$p_{1-2, 1-3}<0,001$

**Примечание:** сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; PHQ-9 – 9-item Patient Health Questionnaire; н/з – различия между группами статистически не значимы; MADRS – Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale; HAM-A – Hamilton Anxiety Rating Scale;  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – статистическая значимость различий между соответствующими группами

индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI, а также интенсивности боли по ВАШ. В то же время снижение DAS28-СРБ и SDAI было статистически значимо больше в группах пациентов, получавших ОКЗ к 12-й неделе, а к 24-й неделе – в группе 2 (сБПВП+ОКЗ+ПФТ), чем в группах 1 и 3. Положительная динамика CDAI была максимальной также в группе 2, однако статистически значимо больше этот индекс снизился в группе 2 к 12-й неделе по сравнению

с группой 3, а к 24-й неделе – по сравнению с группами 1 и 3. Уменьшение выраженности боли по ВАШ было сравнимо во всех группах после 12 и 24 недель терапии. В группах 1 и 2 статистически значимо уменьшилась функциональная недостаточность по НАQ. Качество жизни по EQ-5D статистически значимо улучшилось во всех группах, однако в группе 2 (сБПВП+ОКЗ+ПФТ) отмечено максимальное улучшение (табл. 3).



**Рис. 1.** Динамика частоты большой/малой депрессии в зависимости от варианта терапии по данным полуструктурированного интервью с психиатром в соответствии с критериями DSM-5: сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; \* – различия между 0-й и 24-й неделями в группе терапии статистически значимы при  $p<0,05$ ; # – различия между группой 1 и группами 2–3 статистически значимы при  $p<0,001$

**Таблица 3.** Динамика показателей активности ревматоидного артрита, выраженности боли, функциональных ограничений и качества жизни в зависимости от проводимой терапии

Параметр	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, $p$
<b>DAS28-СРБ, баллы</b>				
Исходно	5,87±0,65	6,00±0,73	5,38±0,78	$p_{1-3}=0,008$ ; $p_{2-3}=0,001$
Через 12 недель	3,07±0,66	2,94±0,83	3,69±1,20	$p_{1-3}=0,008$ ; $p_{2-3}=0,003$
Через 24 недели	2,77±0,92	2,27±0,91	2,88±0,95	$p_{1-2}=0,006$ ; $p_{2-3}=0,020$
$\Delta$ DAS28-СРБ (нед. 12–0)	-2,78±0,72	-3,06±0,86	-1,78±1,36	$p_{1-3}; 2-3<0,001$
$\Delta$ DAS28-СРБ (нед. 24–0)	-3,08±1,02	-3,77±0,94	-2,49±1,49	$p_{1-3}; 2-3<0,001$
Статистическая значимость различий DAS28-СРБ в группе, $p$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $\Delta p_{12-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
<b>SDAI, балл</b>				
Исходно	37,7±10,1	40,9±14,3	32,4±10,2	$p_{1-3}=0,044$ ; $p_{2-3}=0,010$
Через 12 недель	11,9±5,00	11,5±6,17	15,3±12,0	н/з
Через 24 недели	10,3±7,05	7,34±6,15	8,78±6,60	$p_{1-2}=0,047$
$\Delta$ SDAI (нед. 12–0)	-25,7±9,50	-29,4±13,5	-18,0±16,0	$p_{1-3}=0,015$ ; $p_{2-3}=0,003$
$\Delta$ SDAI (нед. 24–0)	-27,3±10,8	-34,2±14,3	-23,7±15,5	$p_{1-2}=0,006$ ; $p_{2-3}=0,012$
Статистическая значимость различий SDAI в группе, $p$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
<b>CDAI, балл</b>				
Исходно	33,1±9,73	35,0±10,2	29,9±7,97	$p_{2-3}=0,041$
Через 12 недель	11,8±5,03	11,4±6,14	12,9±7,79	н/з
Через 24 недели	10,1±7,06	6,22±6,13	7,92±6,37	$p_{1-2}=0,027$
$\Delta$ CDAI (нед. 12–0)	-21,2±8,39	-23,7±9,37	-17,7±10,7	$p_{2-3}=0,022$

Параметр	Группа 1: сБПВП+ОКЗ (n=49)	Группа 2: сБПВП+ОКЗ+ПФТ (n=51)	Группа 3: сБПВП+ПФТ (n=25)	Статистическая значимость различий между группами, p
ΔCDAI (нед. 24–0)	-22,8±10,4	-28,2±9,90	-22,0±12,7	$p_{1-2}=0,009;$ $p_{2-3}=0,045$
Статистическая значимость различий CDAI в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $\Delta p_{12-24}<0,021$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
Боль по ВАШ, мм				
Исходно	66,6±16,8	66,3±18,1	57,5±19,1	$p_{1-3}=0,047$
Через 12 недель	32,3±18,2	28,7±17,1	33,7±17,5	н/з
Через 24 недели	31,8±22,4	22,4±17,7	24,6±21,1	$p_{1-2}=0,019$
ΔВАШ боли (нед. 12–0)	-34,2±25,4	-37,5±23,3	-25,7±20,1	н/з
ΔВАШ боли (нед. 24–0)	-35,5±25,5	-44,2±22,8	-36,7±26,1	н/з
Статистическая значимость различий ВАШ в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	
HAQ, балл				
Исходно	1,43±0,53	1,43±0,61	1,32±0,42	н/з
Через 12 недель	0,84±0,59	0,96±0,59	0,95±0,59	н/з
Через 24 недели	0,82±0,64	0,82±0,58	1,00±0,53	н/з
ΔHAQ (нед. 12–0)	-0,58±0,55	-0,47±0,46	-0,36±0,46	н/з
ΔHAQ (нед. 24–0)	-0,60±0,59	-0,62±0,52	-0,39±0,45	н/з
Статистическая значимость различий HAQ в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$	$p_{0-12}=0,031$	
EQ-5D, Мe [25-й; 75-й процентили]				
Исходно	0,52 [-0,02; 0,59]	0,52 [-0,02; 0,59]	0,52 [0,52; 0,52]	н/з
Через 12 недель	0,62 [0,59; 0,73]	0,59 [0,52; 0,69]	0,69 [0,52; 0,71]	н/з
Через 24 недели	0,62 [0,59; 0,74]	0,66 [0,59; 0,75]	0,59 [0,52; 0,67]	$p_{2-3}=0,029$
ΔEQ-5D (нед. 12–0)	0,11 [0,04; 0,61]	0,13 [0,03; 0,59]	0,03 [0; 0,21]	$p_{2-3}=0,033$
ΔEQ-5D (нед. 24–0)	0,14 [0,04; 0,61]	0,31 [0,07; 0,65]	0 [0; 0,18]	$p_{2-3}=0,014$
Статистическая значимость различий EQ-5D в группе, p	$p_{0-12}<0,001$ $p_{0-24}<0,001$ $p_{0-24}<0,002$ $\Delta p_{12-24}=0,002$	$p_{0-24}<0,001$ $p_{12-24}=0,002$ $\Delta p_{12-24}=0,002$	$p_{0-24}=0,015$	

**Примечание:** данные представлены как M±σ, если не указано иначе; сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; ОКЗ – олокизумаб; ПФТ – психофармакотерапия; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Index; н/з – различия между группами статистически не значимы; CDAL – Clinical Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; HAQ – Health Assessment Questionnaire; EQ-5D – EuroQoL 5 dimensions;  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$  – статистическая значимость различий между соответствующими группами

## Обсуждение

Принимая во внимание современные эффективные стратегии лечения РА, такие как «лечение до достижения цели» («treat-to-target») и «щадительный контроль» («tight control»), а также то, что коморбидная депрессия оказывает существенное негативное влияние на реализацию этих стратегий, наилучшим подходом, по мнению некоторых исследователей, является своевременная терапия депрессии у пациентов с РА для достижения оптимальных результатов [7, 32]. Кроме того, в последние годы многие исследователи говорят о том, что более эффективной для достижения ремиссии или низкой активности РА является стратегия «лечение по профилю» («treat-to-profile»), которая, в отличие от «лечения до достижения

цели», предполагает более персонализированный и целостный медицинский подход, при котором выбор лечения основывается на характеристиках пациента, включая социально-демографические, клинические и серологические, а также учитывает профиль коморбидных заболеваний, в том числе частых тревожно-депрессивных расстройств. Такой подход позволяет лучше прогнозировать вероятность того, что пациент ответит на лечение, а также оптимизировать использование ресурсов здравоохранения и клинические результаты [33].

Учитывая то, что гиперпродукция ИЛ-6 играет существенную роль в патогенезе и РА, и депрессии, современные препараты, блокирующие ИЛ-6, являются лучшим выбором для пациентов с РА и коморбидной

депрессией. Согласно систематическим обзорам и метаанализам РКИ, статистически значимый антидепрессивный эффект был ранее отмечен у таких ингибиторов ИЛ-6, как тоцилизумаб, сарилумаб, сирукумаб, силтуксимаб [6, 13, 34]. Эффективность тоцилизумаба в отношении уменьшения выраженности депрессивной симптоматики отмечена и в работах российских авторов [35, 36]. Необходимо отметить, что в большинстве анализируемых работ для оценки динамики депрессивных симптомов использовались опросники, которые заполняются самим пациентом, наиболее часто – ментальный компонент шкалы качества жизни SF-36 (The Short Form 36), редко – госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale), что достаточно субъективно [13, 34–37]. Только в единичных исследованиях диагностика депрессии и ее выраженности проводилась на основании шкал, заполняемых врачом-психиатром, что дает более объективное представление о реальной частоте и выраженности депрессии. Так, в работе S. Tiosano и соавт. [38] у 83,3% пациентов с РА, получавших тоцилизумаб в течение 24 недель, к концу наблюдения отмечено уменьшение выраженности депрессии и тревоги на 50% и более по шкале Гамильтона.

Проведенное нами исследование – первое, в котором оценивалась эффективность прямого ингибитора ИЛ-6 ОКЗ именно в отношении симптоматики РТДС, и одно из немногих, использующих для диагностики и оценки динамики РТДС результаты полуструктурированного интервью с психиатром, критерии МКБ-10, DSM-5, учитывающих шкалы MADRS, HAM-A и данные экспериментально-психологических методик для оценки выраженности депрессии. Это также первое РКИ, в котором сравнивается эффективность ОКЗ и ПФТ в отношении коморбидной депрессии у больных РА. До настоящего времени проводились единичные исследования по оценке влияния ингибиторов ИЛ-6 на выраженность депрессии у пациентов с большим депрессивным расстройством [39] и шизофренией [40]. Отмечен статистически значимый эффект в отношении снижения выраженности депрессии у больных большим депрессивным расстройством и с повышением уровня СРБ $\geqslant$ 8 мг/л, в подгруппе пациентов с таким симптомом депрессии, как ангедония (утраты способности получать удовольствие) на фоне 12-недельной терапии сирукумабом [13, 39]. Статистически значимого влияния на симптомы шизофрении терапия тоцилизумабом не оказала [40].

Полученные нами результаты сопоставимы с литературными данными, касающимися других ингибиторов ИЛ-6, и позволяют сделать вывод, что терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает (у 51% больных) или, реже, приводит к полному исчезновению симптомов депрессии (у 16,3%) и тревоги (у 12,2%) через 24 недели после начала терапии. Стоит отметить, что наше исследование подтвердило, что определяемая частота депрессии во многом зависит от используемых методов диагностики. В частности, диагностика в ходе полуструктурированного интервью с психиатром по критериям МКБ-10 и с использованием экспериментально-психологических методик была наиболее объективным, но и самым трудоемким способом, в то время как использование менее трудозатратных опросников, заполняемых как самим пациентом (PHQ-9),

так и врачом-психиатром (MADRS и HAM-A) продемонстрировало более субъективные результаты, в 1,3–2 раза отличающиеся при заполнении пациентом и врачом.

Необходимо также отметить, что проведенное нами исследование подтвердило полученные ранее данные о высокой эффективности ОКЗ в отношении быстрого статистически значимого уменьшения активности РА, выраженности боли, функциональных ограничений и улучшения качества жизни уже к 12-й неделе терапии [15–18]. Вместе с тем, наша работа продемонстрировала, что у пациентов с РА и коморбидной депрессией при сочетании ОКЗ с ПФТ все вышеупомянутые показатели улучшаются в большей степени, чем без ПФТ, что может быть связано как с плейотропным противовоспалительным эффектом антидепрессантов и нейролептиков, так и с тем, что в случае купирования симптомов депрессии пациент более объективно оценивает свое состояние, что важно при оценке субъективных компонентов шкал активности РА.

### Заключение

Полученные данные позволяют говорить о том, что у пациентов с умеренной и высокой активностью РА и коморбидной депрессией ОКЗ без ПФТ способен наряду со значительным снижением воспалительной активности приводить к уменьшению выраженности депрессии или, реже, к полному регрессу депрессивной симптоматики, преимущественно у пациентов с малой депрессией. Терапия ОКЗ без ПФТ уменьшает также выраженность тревоги, вместе с тем не устраняет ее полностью. Оптимальным для полного регресса депрессии и тревоги у данной категории больных РА является сочетание ОКЗ и ПФТ.

Принимая во внимание клинико-экономическую обоснованность преимущественного использования стратегии «лечение по профилю» («treat-to-profile») в реальной клинической практике, проведенное исследование позволяет сделать вывод, что профиль пациента с РА, имеющего высокую или умеренную активность заболевания и коморбидную депрессию, является основанием для выбора ОКЗ в качестве предпочтительного ГИБП в случае недостаточной эффективности сБПВП.

*Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования НИИР № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.*

### Прозрачность исследования

*Исследование проведено при финансовой поддержке АО «Р-Фарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liao KP, Karlson EW. Classification and epidemiology of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Elsevier Mosby:Maryland Heights;2015:691-697.
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: The impact of mental health on disease: A narrative review. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):457-471. doi: 10.1007/s40744-020-00217-4
4. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Neurosci*. 2019;69:81-87. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.027
5. Абрамкин АА, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):22-32. [Abramkin AA, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Depression and severity of articular destruction in patients with rheumatoid arthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):22-32 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000624
6. Baghdadi LR. Tocilizumab reduces depression risk in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Res Behav Manag*. 2024;17:3419-3441. doi: 10.2147/PRBM.S482409
7. Ionescu CE, Popescu CC, Agache M, Dinache G, Codreanu C. Depression in rheumatoid arthritis: A narrative review – diagnostic challenges, pathogenic mechanisms and effects. *Medicina*. 2022;58:1637. doi: 10.3390/medicina5811637
8. Schäfer M, Albrecht K, Kekow J, Rockwitz K, Liebhaber A, Zink A, et al. Factors associated with treatment satisfaction in patients with rheumatoid arthritis: Data from the biological register RABBIT. *RMD Open*. 2020;6(3):e001290. doi: 10.1136/rmdopen-2020 001290
9. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. doi: 10.1038/mp.2016.3
10. Khandaker GM, Dantzer R, Jones PB. Immunopsychiatry: Important facts. *Psychol Med*. 2017;47(13):2229-2237. doi: 10.1017/S0033291717000745
11. Ting EY, Yang AC, Tsai SJ. Role of interleukin-6 in depressive disorder. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6):2194. doi: 10.3390/ijms21062194
12. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
13. Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, Manji HK. Immune targets for therapeutic development in depression: Towards precision medicine. *Nat Rev Drug Discov*. 2022;21(3):224-244. doi: 10.1038/s41573-021-00368-1
14. Citera G, Jain R, Irazoqui F, Madariaga H, Gruben D, Wang L, et al. Tofacitinib efficacy in patients with rheumatoid arthritis and probable depression/anxiety: Post hoc analysis of phase 3 and 3b/4 randomized controlled trials. *Rheumatol Ther*. 2024;11(1):35-50. doi: 10.1007/s40744-023-00612-7
15. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
16. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
17. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
18. Feist E, Fleischmann RM, Fatenejad S, Bukhanova D, Grishin S, Kuzkina S, et al. Olokizumab plus methotrexate: Safety and efficacy over 106 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1454-1464. doi: 10.1136/ard-2023-225473
19. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
20. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score with ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. doi: 10.1002/acr.20621
21. Levis B, Sun Y, He C, Wu Y, Krishnan A, Bhandari PM, et al. Accuracy of the PHQ-2 alone and in combination with the PHQ-9 for screening to detect major depression: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2020;323(22):2290-2300. doi: 10.1001/jama.2020.6504
22. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
24. Драгунская ЛС. Изучение признаков депрессивных состояний методом «Пиктограммы». Экспериментальные исследования в патопсихологии. М.:1976. [Dragunskaia LS. The study of signs of depressive states by the "Pictogram" method. Experimental studies in pathopsychology. Moscow:1976 (In Russ.)]
25. Логинова СВ., Рубинштейн СЯ. О применении метода «пиктограмм» для экспериментального исследования мышления психических больных. М.:1972. [Loginova SV, Rubinstein SA. On the application of the "pictograms" method for the experimental study of mental patients' thinking. Moscow:1972 (In Russ.)].
26. Зейгарник БВ. Нарушения мышления у психически больных (экспериментально-психологическое исследование).

- M.:1958. [Zeigarnik BV. Thinking disorders in mentally ill (experimental psychological study). Moscow:1958 (In Russ.)].
27. Зейгарник БВ. *Патология мышления*. М.:Издательство МГУ;1962 [Zeigarnik BV. *Pathology of thinking*. Moscow: Publishing House of Moscow State University;1962 (In Russ.)].
28. Bruce B, Fries JF. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and practical applications. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;9:20.
29. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, Janssen M, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Qual Life Res*. 2011;20(10):1727-1736. doi: 10.1007/s11136-011-9903-x
30. World Health Organization. *ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva:World Health Organization;1993.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*; 5th ed. Arlington:American Psychiatric Association;2013.
32. Epis OM, Giacomelli L, Deidda S, Bruschi E. Tight control applied to the biological therapy of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(8):839-841. doi: 10.1016/j.autrev.2012.11.010
33. Taylor PC, Feist E, Pope JE, Nash P, Sibilia J, Caporali R, et al. What have we learnt from the inhibition of IL-6 in RA and what are the clinical opportunities for patient outcomes? *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2024;(16):1759720X241283340. doi: 10.1177/1759720X241283340
34. Wittenberg GM, Stylianou A, Zhang Y, Sun Y, Gupta A, Jagannatha PS, et al. Effects of immunomodulatory drugs on depressive symptoms: A mega-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials in inflammatory disorders. *Mol Psychiatry*. 2020;25(6):1275-1285. doi: 10.1038/s41380-019-0471-8
35. Старкова АС, Амирджанова ВН, Панасюк ЕЮ, Насонов ЕЛ. Функциональная способность и качество жизни больных ревматоидным артритом на фоне терапии тоцилизумабом. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):680-685. [Starkova AS, Amirdzhanova VN, Panasyuk EYu, Nasonov EL. Functional ability and quality of life in patients with rheumatoid arthritis receiving tocilizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(6):680-685 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-680-5
36. Герасимова ЕВ, Попкова ТВ, Герасимова ДА, Кондратюк ПА. Оценка качества жизни, функциональной недостаточности, скрининг тревоги и депрессии у больных ревматоидным артритом на фоне пятилетней терапии тоцилизумабом. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2023;4:47-62. [Gerasimova EV, Popkova TV, Gerasimova DA, Kondratyuk PA. Quality of life and functional assessment insufficiency, anxiety and depression screening in patients with rheumatoid arthritis on the background during five years of tocilizumab therapy. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2023;4:47-62 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2312-2935-2023-4-47-62
37. Behrens F, Burmester GR, Feuchtenberger M, Kellner H, Kuehne C, Liebhaber A, et al. Characterisation of depressive symptoms in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab during routine daily care. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):551-559. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/yu55rd
38. Tiosano S, Yavne Y, Watad A, Langevit P, Lidar M, Feld J, et al. The impact of tocilizumab on anxiety and depression in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(9):e13268. doi: 10.1111/eci.13268
39. Salvadore G, Nash A, Bleys C. A double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sirukumab as adjunctive treatment to a monoaminergic antidepressant in adults with major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43:292.
40. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremer S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of tocilizumab, an interleukin-6 receptor antibody, for residual symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(6):1317-1323. doi: 10.1038/npp.2017.258

**Лисицына Т.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9437-406X>

**Абрамкин А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1504-5645>

**Вельтищев Д.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5210-2605>

**Борисова А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6802-0268>

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

# Эффективность и безопасность левилимаба при внутривенном и подкожном введении пациентам с активным ревматоидным артритом: результаты рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого клинического исследования III фазы LUNAR

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация,

Санкт-Петербург,

ул. Кирочная, 41

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>4</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России 420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>6</sup>ГАУЗ «Иркутская городская клиническая больница № 1»

**В.И. Мазуров<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>2,3</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>4,5</sup>, О.В. Антипова<sup>6</sup>, И.Б. Виноградова<sup>7</sup>, И.З. Гайдукова<sup>1,8</sup>, А.Б. Демина<sup>2</sup>, Л.В. Елисеева<sup>9</sup>, Е.С. Жугрова<sup>1,10</sup>, М.В. Злобин<sup>11</sup>, Е.В. Зонова<sup>12</sup>, А.А. Кастанаян<sup>13</sup>, А.А. Клименко<sup>14</sup>, Д.Г. Кречикова<sup>15</sup>, Т.В. Кропотина<sup>16</sup>, Г.В. Лукина<sup>17</sup>, О.Б. Несмеянова<sup>18</sup>, Т.В. Плаксина<sup>11</sup>, Т.В. Поварова<sup>19</sup>, Е.В. Пунтус<sup>20</sup>, С.А. Смакотина<sup>21,22</sup>, Е.А. Смолярчук<sup>23</sup>, В.Н. Соболева<sup>24</sup>, Н.Ф. Сорока<sup>25</sup>, Г.Ф. Фатхуллина<sup>26</sup>, О.А. Цюпа<sup>27</sup>, С.П. Якупова<sup>5,28</sup>, А.А. Луцкий<sup>29</sup>, А.В. Зинкина-Орихан<sup>29</sup>, Ю.Н. Линькова<sup>29</sup>, Г.А. Виндерская<sup>29</sup>, М.А. Морозова<sup>29</sup>, Ю.В. Моркель<sup>29</sup>, П.С. Пухтинская<sup>29</sup>, Е.Л. Насонов<sup>2</sup>**

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) играет ключевую роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА), оказывая плейотропный эффект на органы и ткани. Блокада рецепторов ИЛ-6 представляет интерес в отношении как коррекции суставного синдрома, так и купирования системного воспаления.

Левилимаб (ЛВЛ) – препарат моноклональных антител к рецептору ИЛ-6, который продемонстрировал эффективность и безопасность у пациентов с активным РА при подкожном (п/к) введении в дозе 162 мг 1 раз в неделю. В статье приведены данные, полученные в ходе двухэтапного клинического исследования (КИ) LUNAR (NCT05800327), в котором первый этап представлял собой КИ I фазы, а второй – КИ III фазы.

**Цель:** исследовать переносимость, безопасность, иммуногенность и основные фармакокинетические и фармакодинамические параметры препарата ЛВЛ после его однократного п/к или внутривенного (в/в) введения в возрастающих дозах здоровым добровольцам, а также подтвердить эффективность и безопасность новых режимов дозирования препарата левилимаб в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели (Q4W) в комбинации с метотрексатом (МТ) и в дозе 324 мг подкожно 1 раз в 2 недели (Q2W) в комбинации с МТ у пациентов с активным РА, резистентным к монотерапии МТ.

**Материалы и методы.** В рамках первого этапа КИ были продемонстрированы безопасность и переносимость новых доз ЛВЛ 648 мг Q4W при в/в и 324 мг Q2W п/к при введении здоровым добровольцам, а также показано, что эти дозы обеспечивают необходимую терапевтическую концентрацию на протяжении всего междозового интервала.

В исследовании III фазы приняли участие пациенты с активным РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов / Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.) и отсутствием эффекта терапии МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед. в течение ≥12 недель.

Исследование имело двойной слепой дизайн до 24-й недели, оценка эффективности новых режимов дозирования ЛВЛ со стандартным режимом 162 мг п/к QW проведена на неделе 24 по параметру «Доля пациентов, достигших низкой активности РА по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 в модификации с применением скорости оседания эритроцитов) (<3,2)». После недели 24 исследования все пациенты продолжали получать ЛВЛ в открытом режиме и при достижении ремиссии РА (DAS28-СОЭ<2,6) на неделе 24 переводились на поддерживающий режим в зависимости от группы: 324 мг в/в Q4W для пациентов, принимавших ранее ЛВЛ в дозе 648 мг в/в Q4W, и 162 мг п/к Q2W для пациентов, принимавших ранее ЛВЛ в дозах 324 мг п/к Q2W и 162 мг п/к QW. Пациенты, не достигшие ремиссии РА на неделе 24, продолжали получать ЛВЛ в исходном режиме. Анализ эффективности включал оценку достижения ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ (DAS28 в модификации с применением С-реактивного белка (СРБ)), CDAI (Clinical Disease Activity Score) и SDAI (Simplified Disease Activity Score); достижение 20%/50%/70%-го улучшения по критериям ACR (ACR20/ACR50/ACR70 соответственно); удовлетворительный и хороший ответ по критериям EULAR; динамику лабораторных маркеров (СРБ и СОЭ). Безопасность оценивалась по частоте и профилю развивающихся нежелательных явлений (НЯ) и нежелательных реакций (НР).

**Результаты.** 232 пациента были рандомизированы в одну из групп применения ЛВЛ: 162 мг п/к QW ( $n=78$ ), 324 мг п/к Q2W ( $n=77$ ) и 648 мг в/в Q4W ( $n=77$ ). На неделе 24 в группах 324 мг п/к Q2W и 648 мг в/в Q4W была показана не меньшая эффективность по параметру «Доля пациентов достигших низкой активности по DAS28-СОЭ»: 68,8% и 63,4% соответственно в сравнении с 62,6% в группе 162 мг п/к QW ( $p=0,8277$  и  $p=0,3954$  соответственно). Анализ эффективности по вторичным конечным точкам (достижение ремиссии и низкой активности РА по DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, CDAI, SDAI, достижение ACR20/ACR50/ACR70, динамика СОЭ и СРБ) также продемонстрировал сопоставимую эффективность изученных режимов дозирования ЛВЛ.

664046, Российская Федерация, Иркутск, ул. Байкальская, 118  
ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница

432063, Российская Федерация, Ульяновск, ул. III Интернационала, 7  
8 СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 имени В.А. Насоновой»

190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30  
9 ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2  
10 ООО «Медико-санитарная часть № 157» 196066, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Варшавская, 100  
11 ГБУЗ Нижегородской области «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» 603093, Российская Федерация, Нижний Новгород, ул. Родионова, 190  
12 ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52  
13 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России 344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
14 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

На неделе 24 более 39% пациентов во всех группах достигли ремиссии РА по DAS28-СОЭ и были переведены на поддерживающий режим применения ЛВЛ, при этом к неделе 52 терапии у подавляющего большинства пациентов наблюдалось сохранение ремиссии РА по DAS28-СОЭ, а также отмечалось увеличение относительного числа пациентов с ремиссией РА по индексам DAS28-СРБ, CDAI и SDAI. При отсутствии достижения ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 продолжение терапии ЛВЛ в существенном числе случаев привело к достижению низкой активности и ремиссии РА (до 45,8% по DAS28-СОЭ) к неделе 52 терапии.

Большинство НЯ и НР имели легкую и умеренную степень тяжести по CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Применение ЛВЛ в новых режимах дозирования сопровождалось благоприятным и предсказуемым профилем безопасности.

**Заключение.** Эффективность и безопасность ЛВЛ в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели и 324 мг п/к 1 раз в 2 недели сопоставима с зарегистрированным ранее режимом дозирования. Перевод на поддерживающую терапию при достижении ремиссии РА сопровождается сохранением клинического ответа.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интерлейкин 6, левилимаб, генно-инженерная биологическая терапия Для цитирования: Мазуров ВИ, Лила АМ, Абдулганиева ДИ, Антипова ОВ, Виноградова ИБ, Гайдукова ИЗ, Демина АБ, Елисеева ЛВ, Жугрова ЕС, Злобин МВ, Зонова ЕВ, Кастанаян АА, Клименко АА, Кречикова ДГ, Кропотина ТВ, Лукина ГВ, Несмеянова ОБ, Плаксина ТВ, Поварова ТВ, Пунтус ЕВ, Смакотина СА, Смолярчук ЕА, Соболева ВН, Сорока НФ, Фатхуллина ГФ, Цопа ОА, Якупова СП, Луцкий АА, Зинкина-Орихан АВ, Линькова ЮН, Виндерская ГА, Морозова МА, Моркель ЮВ, Пухтинская ПС, Насонов ЕЛ. Эффективность и безопасность левилимаба 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.

#### EFFICACY AND SAFETY OF LEVILIMAB IN INTRAVENOUS AND SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS: THE RESULTS OF RANDOMIZED COMPARATIVE DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL PHASE III LUNAR

Vadim I. Mazurov<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>2,3</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>4,5</sup>, Olga V. Antipova<sup>6</sup>, Irina B. Vinogradova<sup>7</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>1,8</sup>, Anastasia B. Demina<sup>2</sup>, Larisa V. Eliseeva<sup>9</sup>, Elena S. Zhugrova<sup>1,10</sup>, Maksim V. Zlobin<sup>11</sup>, Elena V. Zonova<sup>12</sup>, Alexander A. Kastanayan<sup>13</sup>, Alesya A. Klimenko<sup>14</sup>, Diana G. Krechikova<sup>15</sup>, Tatiana V. Kropotina<sup>16</sup>, Galina V. Lukina<sup>17</sup>, Olga B. Nesmeyanova<sup>18</sup>, Tatiana V. Plaksina<sup>11</sup>, Tatyana V. Povarova<sup>19</sup>, Ekaterina V. Puntus<sup>20</sup>, Svetlana A. Smakotina<sup>21,22</sup>, Elena A. Smolyarchuk<sup>23</sup>, Valentina V. Soboleva<sup>24</sup>, Nikolay F. Soroka<sup>25</sup>, Gulshat F. Fatkhullina<sup>26</sup>, Oksana A. Tsypa<sup>27</sup>, Svetlana P. Yakupova<sup>28</sup>, Anton A. Lutckii<sup>29</sup>, Arina V. Zinkina-Orihan<sup>29</sup>, Yulia N. Linkova<sup>29</sup>, Galina A. Vinderskaya<sup>29</sup>, Maria A. Morozova<sup>29</sup>, Julia V. Morkel<sup>29</sup>, Polina S. Pukhtinskaya<sup>29</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>2</sup>

Interleukin 6 (IL-6) plays a key role in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA), with the pleiotropic effect on organs and tissues. Blocking IL-6 receptors is of interest both in terms of correcting joint syndrome and alleviating systemic inflammation. Levilimab (LVL) is a monoclonal antibody drug against the interleukin 6 receptor, which has demonstrated efficacy and safety in patients with active RA when administered 162 mg subcutaneously (SC) every week. The article presents data obtained from the two-phase clinical study (CS) LUNAR (NCT05800327), in which the first stage was a CS phase I, and the second – CS phase III.

The aim is to study the tolerability, safety, immunogenicity and main pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of the LVL after its single SC or intravenous (IV) administration in increasing doses to healthy volunteers, as well as to confirm the efficacy and safety of new dosing regimens of LVL at a dose of 648 mg IV once every 4 weeks (Q4W) in combination with methotrexate (MT) and at a dose of 324 mg SC once every 2 weeks (Q2W) in combination with MT in patients with active RA resistant to MT monotherapy.

**Materials and methods.** During the first stage of clinical trial, the safety and tolerance of new regimens of LVL 648 mg Q4W IV and 324 mg Q2W SC were demonstrated in healthy volunteers and these doses have also been shown to provide the required therapeutic concentration throughout the entire interdose interval.

In the phase III study, patients with active RA (according to American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2010 criteria) resistant to MT therapy at a stable dose of 15–25 mg/week for ≥12 weeks were included.

The study had a double-blind design until week 24, evaluation of the efficacy of LVL new dosing regimens with the standard regimen of 162 mg SC QW was conducted at week 24 based on the parameter “Proportion of patients achieving low RA activity according to DAS28-ESR (Disease Activity Score with Erythrocyte Sedimentation Rate) <3.2”’. After the week 24, all patients continued to receive LVL in an open-label manner. Due to achieving RA remission (DAS28-ESR<2.6) at week 24, patients were switched to a maintenance regimen depending on the group: 324 mg IV Q4W for patients previously receiving LVL at a dose of 648 mg IV Q4W, and 162 mg SC Q2W for patients previously receiving LVL at doses of 324 mg SC Q2W and 162 mg SC QW. Patients who did not achieve RA remission at week 24 continued to receive LVL in the initial regimen.

The efficacy analysis included the assessment of achieving remission and low RA activity according to DAS28-ESR, DAS28-CRP (DAS28 with C-reactive protein), CDAI (Clinical Disease Activity Score), and SDAI (Simplified Disease Activity Score) indices, achieving 20%/50%/70% improvement according to ACR criteria (ACR20/ACR50/ACR70), moderate and good response according to EULAR criteria, as well as the dynamics of laboratory markers (CRP and ESR). Safety was assessed by the frequency and profile of adverse events (AEs) and adverse reactions (ARs).

**Results.** 232 patients were randomized into one of the LVL application groups: 162 mg SC QW ( $n=78$ ), 324 mg SC Q2W ( $n=77$ ), and 648 mg IV Q4W ( $n=77$ ). At week 24, the groups with 324 mg SC Q2W and 648 mg IV Q4W demonstrated non-inferior efficacy in terms of the “Percentage of patients achieving low activity according to DAS28-ESR”: 68.8% and 63.4%, respectively, compared to 62.6% in the 162 mg SC QW group ( $p=0.8277$  and  $p=0.3954$ ). The efficacy analysis for secondary endpoints (achievement of remission and low RA activity according to DAS28-ESR, DAS28-CRP, CDAI, SDAI, achievement of ACR20/ACR50/ACR70, dynamics of ESR and CRP) also demonstrated comparable efficacy of the new dose regimens of LVL.

117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1  
<sup>15</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Смоленск» 214025, Российская Федерация, Смоленск, 1-й Краснофлотский пер., 15

<sup>16</sup>БУЗ Омской области «Областная клиническая больница» 644012, Российская Федерация, Омск, Березовая ул., 3

<sup>17</sup>ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» 111123, Российская Федерация, Москва, ул. Новогиреевская, 1, корп. 1

<sup>18</sup>ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 454048, Российская Федерация, Челябинск, ул. Воровского, 70  
<sup>19</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов» 410004, Российская Федерация, Саратов, 1-й Станционный проезд, 7а, стр. 2

<sup>20</sup>ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая больница» 614990, Российская Федерация, Пермь, ул. Пушкина, 85  
<sup>21</sup>ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» 650066, Российская Федерация, Кемерово, просп. Октябрьский, 22

<sup>22</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России 650056, Российская Федерация, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а

At week 24, more than 39% of patients in all groups achieved RA remission according to DAS28-ESR and were switched to a maintenance regimen of the drug, while by week 52 of therapy, the vast majority of patients maintained RA remission according to DAS28-ESR, as well as the relative number of patients with RA remission according to DAS28-CRP, CDAI, and SDAI indices increased. In cases where RA remission according to DAS28-ESR was not achieved at week 24, continuation of initial LVL therapy led to achieving low activity and RA remission in a significant number of cases (up to 45.8% according to DAS28-ESR) by week 52.

The most of AEs and ARs were mild and moderate according to CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events). The use LVL new dosing regimens was accompanied by a favorable and predictable safety profile. **Conclusion.** The efficacy and safety of LVL at a dose of 648 mg IV once every 4 weeks and 324 mg SC once every 2 weeks are comparable to the previously approved dosing regimen. Transitioning to maintenance therapy upon achieving RA remission is accompanied by the retention rate of clinical response.

**Key words:** rheumatoid arthritis, interleukin 6, lefilimab, biologic disease-modifying antirheumatic drugs

**For citation:** Mazurov VI, Lila AM, Abdulganieva DI, Antipova OV, Vinogradova IB, Gaydukova IZ, Demina AB, Eliseeva LV, Zhugrova ES, Zlobin MV, Zonova EV, Kastanayan AA, Klimenko AA, Krechikova DG, Kropotina TV, Lukina GV, Nesmeyanova OB, Plaksina TV, Povarova TV, Puntus EV, Smakotina SA, Smolyarchuk EA, Soboleva VV, Soroka NF, Fatkhullina GF, Tsypa OA, Yakupova SP, Lutckii AA, Zinkina-Orikhan AV, Linkova YuN, Vindarskaya GA, Morozova MA, Morkel JuV, Pukhtinskaiia PS, Nasonov EL. Efficacy and safety of Lefilimab in intravenous and subcutaneous administration in patients with active rheumatoid arthritis: The results of randomized comparative double-blind controlled trial phase III LUNAR. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(5):463-476 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-463-476

## Введение

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) является прово-спалительным цитокином, играющим ключевую роль в иммунопатогенезе ревматоидного артрита (РА) [1]. Благодаря своим плейотропным эффектам ИЛ-6 реализует системный воспалительный ответ с вовлечением широкого спектра органов и тканей, обуславливая полисимптомность заболевания [2–4]. Оказывая стимулирующее влияние на функционирование В- и Т-клеточных звеньев иммунитета, ИЛ-6 обеспечивает синтез других провоспа-литательных цитокинов, регулирует острофа-зовый ответ, а также вызывает повреждение суставов путем активации матриксных металлопротеиназ и остеокластов [1, 4]. Одним из механизмов плейотропного эффекта является взаимодействие ИЛ-6 в кровяном русле с растворимым рецептором ИЛ-6α и последующей связью с трансмембранным белком gp130, присутствующим практически на всех клетках человеческого организма [4]. Ингибиция рецепторов ИЛ-6 представляет интерес как в отношении коррекции суставного синдрома, так и купирования системного воспаления и является одним из наиболее перспективных направлений в терапии РА благодаря выраженному клиническому эффекту, удовлетворительному профилю безопасности и длительному удержанию на терапии [1, 4, 5].

Левилимаб (ЛВЛ), препарат монокло-нальных антител к рецептору ИЛ-6, продемонстрировал эффективность и безопасность при еженедельном подкожном (п/к) введении 162 мг для терапии активного РА [6, 7], в том числе сохранением клинического эф-фекта более редкого (162 мг 1 раз в 2 недели) режима дозирования при достижении ремис-сии [7]. В статье приведены данные, полученные в ходе двухэтапного клинического ис-следования с целью оценки новых режимов дозирования ЛВЛ.

## Материал и методы

Клиническое исследование (КИ) LUNAR (ClinicalTrials.gov: NCT05800327) проведено со-гласно «бесшовному» дизайну, включающему два последовательных этапа: этап 1 – оценку без-опасности, переносимости, фармакокинетики (ФК), фармакодинамики (ФД) и иммуноген-ности (ИГ) ЛВЛ при его однократном внутри-венном (в/в) или п/к введении здоровым до-бровольцам; этап 2 – изучение эффективности, безопасности, ФК, ФД и ИГ ЛВЛ при введении в дозе 324 мг п/к 1 раз в 2 недели (Q2W) и в дозе 648 мг в/в 1 раз в 4 недели (Q4W) в сравнении с 162 мг п/к 1 раз в неделю (QW) у пациентов с активным РА, устойчивым к монотерапии ме-тотрексатом (МТ).

Первый этап представлял собой открытое одноцентровое нерандомизированное когортное исследование безопасности и пе-реносимости, фармакокинетики, фармако-динамики и иммуногенности препарата ле-вилимаб при его однократном внутривенном или подкожном введении в возрастающих до-зах здоровым добровольцам мужского пола в возрасте от 18 до 45 лет. Набор и наблюдение за здоровыми добровольцами КИ прове-дены на территории Российской Федерации (РФ). Основной этап 1 предусматривал нали-чие 3 дозовых уровней 162 мг, 324 мг и 648 мг и 5 когорт – по две (в/в и п/к) для первых двух уровней и одна (в/в) для дозы 648 мг. Когорты с одним дозовым уровнем и разными путя-ми введениями включались в исследование параллельно. Когорты с разными дозовыми уровнями одного пути введения включались в исследование последовательно. Решение о введении ЛВЛ в когорте на следующем дозо-вом уровне соответствующего пути введения принималось исследователем на основании наблюдения за явлениями дозо-лимитирую-щей токсичности у субъектов в предшествую-щей когорте в течение 7 дней после введения

<sup>23</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>24</sup>ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова

Департамента здравоохранения г. Москвы»

111539, Российская Федерация, Москва, ул. Вешняковская, 23

<sup>25</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии»

220045, Республика Беларусь, Минск, ул. Семашко, 8

<sup>26</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова»

450005, Российская Федерация, Уфа, ул. Достоевского, 132

<sup>27</sup>КГБУЗ «Городская больница № 4 им. Н.П. Гулла, г. Барнаул»

656050, Российской Федерации, Барнаул, ул. Юрина, 166а

<sup>28</sup>ООО «НИМК «Ваше здоровье»

420043, Российской Федерации, Казань, ул. Достоевского, 52

<sup>29</sup>АО «БИОКАД»

198515, Российской Федерации, Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, 38, стр. 1

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

ЛВЛ (день введения и 7 последующих дней). К явлениям дозолимитирующей токсичности в данном исследовании относились любые нежелательные реакции 3-й и более степеней тяжести по CTCAE 5.0, за исключением нейтропении и повышения АЛТ/АСТ, которые относились к явлениям ДЛТ, начиная с 4-й степени тяжести по CTCAE 5.0.

По итогу проведения Этапа 1 данного исследования выполнен анализ данных по конечным точкам оценки безопасности, фармакокинетики, фармакодинамики и иммуногенности, основные результаты которого послужили основанием для перехода исследования на этап 2.

Второй этап представлял собой рандомизированное сравнительное двойное слепое контролируемое КИ III фазы. Оба этапа КИ проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, требованиями надлежащей клинической практики и Правилами надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (от 3 ноября 2016 г. N 79).

Дизайн второго этапа исследования представлен на рис.1.

Согласно критериям отбора во второй этап КИ исследование включались подписавшие информированные согласие (ИС) пациенты старше 18 лет, с установленным не менее чем за 24 недели до включения диагнозом РА согласно критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [8], у которых сохранялась активность заболевания в течение 12 недель, несмотря на терапию МТ в стабильной дозе 15–25 мг/нед в течение 12 недель и более. При этом обязательным условием для включения в КИ было наличие минимум двух из трех критериев: 1) уровень С-реактивного белка (СРБ)  $\geq 10$  мг/л; 2) СОЭ  $\geq 28$  мм/ч (по Вестергрену/методом капиллярной фотометрии); 3) утренняя скованность, продолжающаяся более 45 минут. В исследование не включали пациентов с синдромом Фелти и IV функциональным классом

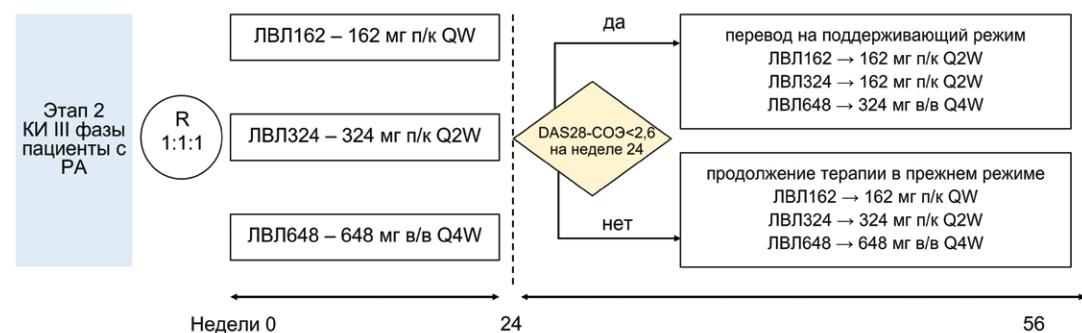
по ACR (1991) [9], имевших значимую сопутствующую соматическую патологию, ранее получавших ингибиторы ИЛ-6 или рецепторов ИЛ-6, янус-киназ, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , анти-В-клеточные препараты, лефлуномид или преднизолон в дозе  $>10$  мг/сутки в течение последних 8 недель и алкилирующие лекарственные средства в течение последних 12 месяцев до включения в исследование.

Пациенты, соответствующие критериям отбора, были рандомизированы в три группы в соотношении 1:1:1 с использованием интерактивной системы IWRS (Interactive Web Response Systems): ЛВЛ162 (162 мг п/к QW), ЛВЛ324 (324 мг п/к Q2W) и ЛВЛ648 (648 мг в/в Q4W). При рандомизации производилась стратификация с учетом степени активности РА по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов): умеренная ( $3,2 \leq \text{DAS28-СОЭ} < 5,1$ ) или высокая ( $\text{DAS28-СОЭ} > 5,1$ ); а также предшествующего применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения РА (да/нет).

В рамках основного периода терапия была ослеплена, применение плацебо осуществлялось в виде п/к инъекций и в/в инфузий в соответствии с группой терапии. Введение исследуемого препарата (ИП) и плацебо производилось в исследовательских центрах (ИЦ) в дни визитов. В межвизитный период пациенты самостоятельно вводили ИП/плацебо п/к после обучения методике выполнения инъекции в ИЦ.

На неделе 24 проводилась оценка достижения ремиссии РА по индексу DAS28-СОЭ ( $<2,6$ ). В период после 24-й недели оценка эффективности осуществлялась с учетом распределения пациентов по группам (рис.1). Достигшие ремиссии пациенты переводились на поддерживающий режим применения ЛВЛ в открытом режиме, начиная с недели 28.

В течение первых 4 недель открытого периода (неделя 24 – неделя 27) все пациенты получали ЛВЛ в прежнем режиме без использования плацебо.



**Рис. 1.** Схема второго этапа исследования клинического исследования (КИ) LUNAR: РА – ревматоидный артрит; ЛВЛ – левилимаб; п/к – подкожно; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; в/в – внутривенно; Q4W – 1 раз в 4 недели; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 в модификации с применением скорости оседания эритроцитов

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1  
<sup>4</sup>Republican Clinical Hospital of the Republic of Tatarstan  
420064, Russian Federation, Kazan, Orenburgsky trakt, 138  
<sup>5</sup>Kazan State Medical University  
420012, Russian Federation, Kazan, Butlerova str., 49  
<sup>6</sup>Irkutsk City Clinical Hospital No. 1  
664046, Russian Federation, Irkutsk, Baikalskaya str., 118  
<sup>7</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital  
432063, Russian Federation, Ulyanovsk, III Internatsionalnaya str., 7  
<sup>8</sup>V.A. Nasonova Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital No. 25  
190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30  
<sup>9</sup>Siberian State Medical University  
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt, 2  
<sup>10</sup>Medical Unit No. 157  
196066, Russian Federation, Saint Petersburg, Varshavskaya str., 100  
<sup>11</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko  
603093, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190  
<sup>12</sup>Novosibirsk State Medical University

Пациенты, не достигшие ремиссии (DAS28-СОЭ<2,6) на неделе 24, продолжали получать ЛВЛ в прежнем режиме вплоть до недели 52.

Анализ безопасности после 24-й недели проведен с объединением данных по группам с совпадающими режимами дозирования.

После завершения терапии на неделе 52 в рамках открытого периода пациенты находились под наблюдением для оценки безопасности до недели 56 включительно.

В течение всего исследования пациенты продолжали принимать МТ в той же дозе, что и в последние 4 недели перед подписанием ИС. В ходе КИ пациенты могли продолжить прием глюокортикоидов (ГК) в дозе ≤10 мг/сут., а также нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), если их доза была стабильной на протяжении 4 и более недель до подписания ИС. Назначение ГК, базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), кроме МТ, а также повышение дозы ГК и НПВП во время исследования были запрещены.

*Параметры оценки.* Эффективность и иммуногенность ЛВЛ оценивали на протяжении 52 недель исследования; ФК – в период до недели 24; безопасность – на протяжении всего КИ, вплоть до недели 56.

*Оценка эффективности.* Первичной конечной точкой эффективности была выбрана рекомендованная руководством Европейского агентства лекарственных средств [10] стандартная конечная точка для оценки эффективности терапии РА «Доля пациентов с низкой активностью РА по DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования в каждой группе терапии».

Вторичными параметрами эффективности явились: относительное число пациентов, достигших ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ (DAS28 в модификации с применением СРБ), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), 20%/50%/70%-го улучшения по критериям ACR (ACR20/ACR50/ACR70 соответственно), удовлетворительного и хорошего ответа по критериям EULAR. Также оценивалась динамика относительно исходного уровня рентгенологического индекса деструкции суставов mTSS (modified total Sharp score) по методу Шарпа в модификации van der Heijde и лабораторных маркеров воспаления (СРБ и СОЭ).

*Оценка безопасности* включала определение частоты и профиля нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (СНЯ), а также нежелательных реакций (НР) – НЯ, имеющих связь с применением исследуемой терапии. Тяжесть НЯ оценивалась в соответствии с CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events); кодировка НЯ осуществлялась с использованием

словаря MedDRA v. 23.1 (Medical Dictionary for Regulatory Activities). С целью оценки безопасности проводились клинический и биохимические анализы крови, общий анализ мочи, электрокардиография. С целью диагностики туберкулеза или латентной туберкулезной инфекции на скрининге и далее с частотой один раз в полгода проводились проба на вы свобождение интерферона γ (ИФН-γ) в цельной крови (квантифероновый тест) или Т-СПОТ.ТВ, а также рентгенография органов грудной клетки. В качестве нежелательных явлений (НЯ) особого интереса регистрировались события, наиболее характерные для использования ингибиторов ИЛ-6/рецепторов ИЛ-6 (повышение ферментов печени – аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, гепатиты, снижение лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, инфекции, изменения липидного спектра, серьезные сердечно-сосудистые события (МАСЕ, major adverse cardiovascular events), реакции гиперчувствительности).

*Анализ иммуногенности* проводился с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) с определением связывающих (САТ) и нейтрализующих (НАТ) антител к ЛВЛ. Определение НАТ к ЛВЛ выполнялось только в случае положительного результата на САТ.

*Анализ фармакокинетики* включал оценку профиля концентрация – время, ФК параметров и остаточных концентраций ЛВЛ перед следующим введением. Измерение концентрации ЛВЛ было проведено с использованием валидированного метода ИФА. Расчет параметров ФК производился с учетом интервала между введениями ЛВЛ в группах терапии, составлявшего 7 дней в группе ЛВЛ162, 14 дней в группе ЛВЛ324 и 28 дней в группе ЛВЛ648.

### Статистический анализ

В рамках исследования LUNAR проводилось тестирование следующих гипотез.

1. Эффективность терапии ЛВЛ в дозе 648 мг в/в Q4W в комбинации с МТ не уступает эффективности терапии ЛВЛ в дозе 162 мг п/к QW в комбинации с МТ у пациентов с активным РА по оценке индекса DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования.

2. Эффективность терапии ЛВЛ в дозе 324 мг п/к Q2W в комбинации с МТ не уступает эффективности терапии ЛВЛ в дозе 162 мг п/к QW в комбинации с МТ у пациентов с активным РА по оценке индекса DAS28-СОЭ (<3,2) на неделе 24 исследования.

Гипотезы тестировались последовательно. Анализ первичной конечной точки был выполнен на популяции ITT (Intention-to-Treat), включавшей всех randomизированных пациентов.

630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52  
<sup>13</sup>Rostov State Medical University 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nakhichevanskiy lane, 29  
<sup>14</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1  
<sup>15</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Smolensk 214025, Russian Federation, Smolensk, 1-y Krasnoflotsky lane, 15  
<sup>16</sup>Omsk Regional Clinical Hospital 644012, Russian Federation, Omsk, Berezovaya str., 3  
<sup>17</sup>A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center 111123, Russian Federation, Moscow, Novogireevskaya str., 1, building 1  
<sup>18</sup>Chelyabinsk Regional Clinical Hospital 454048, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70  
<sup>19</sup>Clinical Hospital "RZD-Medicine" of Saratov 410004, Russian Federation, Saratov, 1-y Stantsionny road, 7A, building 2  
<sup>20</sup>Perm Regional Clinical Hospital 614990, Russian Federation, Perm, Pushkina str., 85  
<sup>21</sup>S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital 650066, Russian Federation, Kemerovo, Oktyabrsky avenue, 22  
<sup>22</sup>Kemerovo State Medical University 650056, Russian Federation, Kemerovo, Voroshilova str., 22A  
<sup>23</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University)

Для расчета размера выборки были использованы результаты КИ III фазы BCD-089-3/SOLAR [6], согласно которым на неделе 24 60,8% пациентов в группе ЛВЛ достигли низкой активности РА по DAS28-СОЭ; значение 0,608 было использовано для расчета эффекта в сравниваемых группах. В качестве границы не меньшей эффективности было принято значение -0,25. Таким образом, при оценке эффективности проводилось сравнение границы не меньшей эффективности и нижней границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) для разности частот доли пациентов с низкой активностью РА по DAS28-СОЭ исследуемых режимов ЛВЛ 648 мг в/в Q4W и ЛВЛ 324 мг п/к Q2W в сравнении с группой ЛВЛ162 QW.

Для анализа долевых показателей были построены 95% ДИ; *p*-значение рассчитано с помощью теста Cochran – Mantel – Haenszel с учетом факторов стратификации. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией РА по DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

Анализ непрерывных переменных (изменения DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI по сравнению с исходными значениями) был проведен в смешанной модели повторных измерений. Изменения СОЭ и СРБ по сравнению с исходными значениями были проанализированы при помощи метода линейной регрессии. Изменения общего балла mTSS (по методу Sharp в модификации van der Heijde) от исходного значения был проанализирован в модели ANCOVA. Для оценки различий между группами ЛВЛ648, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 использована оценка разности частот и 95% ДИ для бинарных переменных и оценка разницы скорректированных средних с 95% ДИ для непрерывных переменных.

С учетом особенностей дизайна исследования анализ разделен на две части: до недели 24 (двойной слепой период) и период после недели 24.

В рамках основного периода при анализе первичной и вторичных конечных точек при наличии интеркуррентных событий выполнялось замещение данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

Анализ в рамках открытого периода (недели 24–56) также производился на популяции всех рандомизированных пациентов (ITT), при этом замещение отсутствующих данных не проводилось. Распределение участников по группам терапии после недели 24 проводилось исходя из достижения ремиссии РА

по DAS28-СОЭ на неделе 24, при этом пациенты, выбывшие до недели 24, учитывались для анализа как не достигшие ремиссии РА.

## Результаты

На первом этапе в КИ был включен 31 здоровый доброволец для изучения безопасности, переносимости, ФК, ФД и ИГ ЛВЛ в возрастающих дозах (324 мг п/к (*n*=6); 324 мг в/в (*n*=6); 648 мг п/к (*n*=7); 648 мг в/в (*n*=6); 810 мг в/в (*n*=6)). На фоне введения ЛВЛ в диапазоне доз от 324 до 810 мг был показан удовлетворительный профиль безопасности: не было зарегистрировано явлений дозолимитирующей токсичности, НЯ 3-й и выше степени тяжести, СНЯ и летальных исходов, а также случаев прекращения участия в исследовании по причине безопасности. Зарегистрированные НЯ в основном представляли собой отклонения лабораторных и инструментальных показателей легкой и умеренной степени тяжести. Спектр НЯ был ожидаемым.

Анализ ФК показал, что дозы 324 мг п/к и 648 мг в/в обеспечивают необходимые терапевтические концентрации ЛВЛ в кровяном протяжении между дозовыми интервалами:  $89,36 \pm 35,05$  мкг/мл через 14 дней после введения для дозы 324 мг п/к и  $137,07 \pm 61,81$  мкг/мл через 28 дней для дозы 648 мг в/в соответственно. Исследование ИГ не выявило образования САТ к ЛВЛ во всех когортах, что подтверждает низкую иммуногенность ЛВЛ.

На основании полученных данных для дальнейшего изучения в рамках КИ III фазы были выбраны режимы введения ЛВЛ 324 мг п/к Q2W и 648 мг в/в Q4W.

Во второй этап КИ в период с июля по декабрь 2023 г. было включено 399 пациентов с активным РА в 27 клинических центрах в РФ и Республике Беларусь, из них 232 были рандомизированы в группы ЛВЛ162 (*n*=78), ЛВЛ324 (*n*=77) и ЛВЛ648 (*n*=77). Все рандомизированные пациенты получили хотя бы одно введение ЛВЛ. Из них 220 пациентов завершили основной период исследования (24 недели), 212 пациентов завершили весь период КИ (56 недель) (рис. 2).

Исходно группы были сопоставимы по основным демографическим, антропометрическим характеристикам и клиническим проявлениям РА, а также по профилю коморбидности и объему сопутствующей терапии (табл. 1).

## Оценка эффективности

### Параметры эффективности до недели 24

В рамках оценки первичного параметра эффективности, доля пациентов с низкой активностью РА (DAS28-СОЭ<3,2) на неделе 24 составила 63,4%, 68,8% и 62,6% в группах ЛВЛ648, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 соответственно (*p*=0,8277 и *p*=0,3954 при сравнении

119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

<sup>24</sup>City Clinical Hospital No. 15 named after O.M. Filatov

111539, Russian Federation, Moscow, Veshnyakovskaya str., 23

<sup>25</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology 220087, Republic of Belarus, Minsk, Semashko str., 8

<sup>26</sup>Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov

450005, Russian Federation, Ufa, Dostoevskogo str., 13

<sup>27</sup>N.P. Gulla City Hospital No. 4 of Barnaul

656050, Russian Federation, Barnaul, Yurina str, 166A

<sup>28</sup>LTD Neuroclinic «Your Health» 420043, Russian Federation, Kazan, Dostoevskogo str., 52

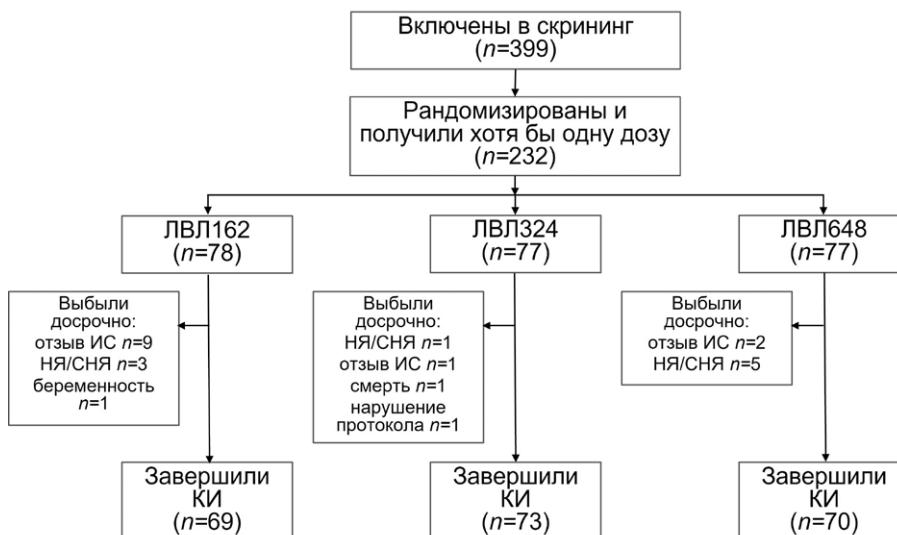
<sup>29</sup>BIOCAD 198515, Russian Federation, Saint Petersburg, Strelna, Svyazi str., 38, building 1

**Контакты:** Пухтинская Полина Сергеевна, pukhtinskaia@biocad.ru

**Contacts:** Polina Pukhtinskaia, pukhtinskaia@biocad.ru

Поступила 16.09.2025

Принята 16.09.2025



**Рис. 2.** Распределение пациентов по группам в рамках второго этапа: ЛВЛ – левилимаб; ИС – информированное согласие; НЯ – нежелательное явление; СНЯ – серьезное нежелательное явление; КИ – клиническое исследование

**Таблица 1.** Демографические характеристики пациентов и характеристики основного заболевания на скрининге

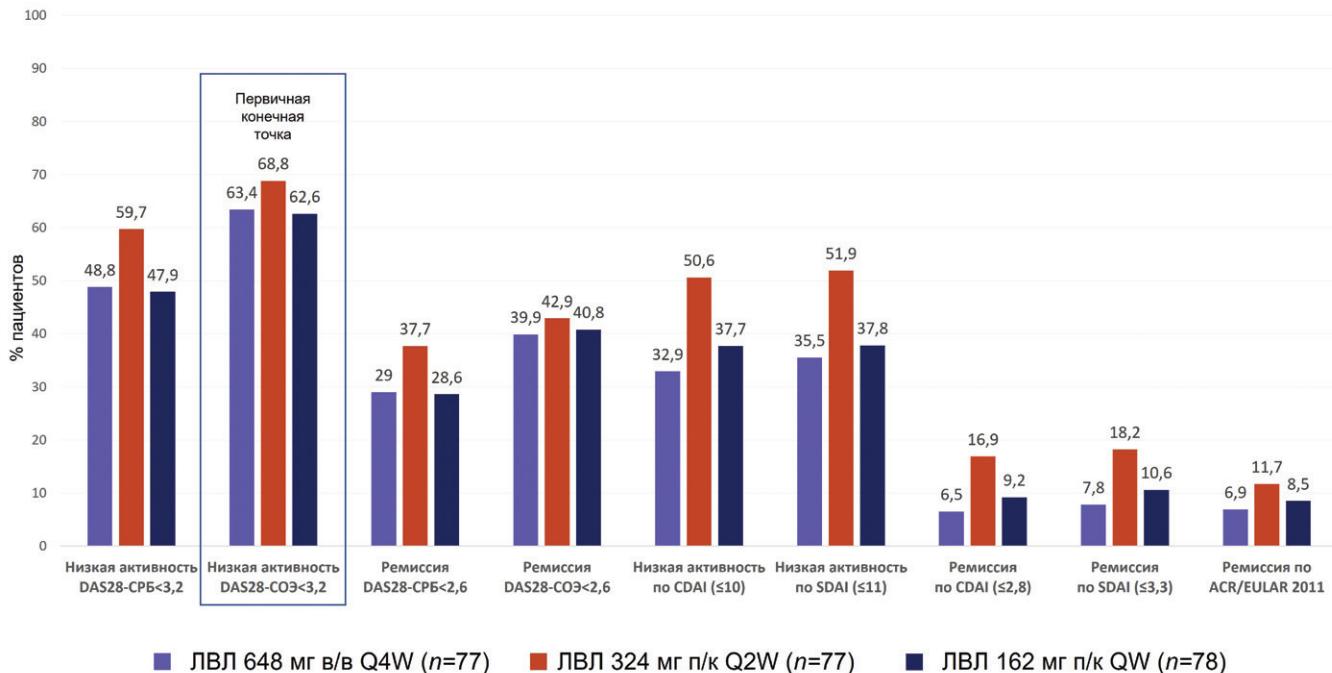
Параметры	ЛВЛ648 (n=77)	ЛВЛ324 (n=77)	ЛВЛ162 (n=78)	Всего (n=232)
Возраст (лет)	50,9±11,1	52,4±10,3	52,8±11,3	52,0±10,9
Длительность заболевания (лет)	6,8±5,8	8,5±7,8	7,3±6,1	7,5±6,6
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	41,0±26,9	34,6±23,5	38,6±23,4	38,1±24,7
С-реактивный белок (мг/л)	38,2±39,0	31,8±29,8	28,8±27,9	32,9±32,7
АЦЦП+, %	89,6	92,2	89,7	90,5
DAS28-СРБ, баллы	6,4±0,7	6,3±0,8	6,3±0,9	6,3±0,8
DAS28-СОЭ, баллы	6,7±0,8	6,6±0,8	6,7±0,9	6,6±0,8
CDAI, баллы	42,5±9,1	41,9±10,3	43,2±11,6	42,5±10,3
SDAI, баллы	46,3±10,1	45,4±11,4	47,2±13,8	46,3±11,8
Оценка активности заболевания пациентом по ВАШ (мм)	78,3±13,3	70,3±15,9	73,0±17,4	73,9±15,9
Оценка активности заболевания врачом по ВАШ (мм)	76,7±12,2	71,6±12,5	73,7±14,3	74,0±13,1
Количество припухших суставов (из 28)	11,2±4,1	11,7±4,4	12,1±5,1	11,7±4,5
Количество болезненных суставов (из 28)	15,8±5,4	16,0±5,4	16,4±6,0	16,1±5,6
Количество припухших суставов (из 66)	14,2±5,8	14,1±6,8	15,1±7,2	14,5±6,6
Количество болезненных суставов (из 68)	21,7±8,6	21,9±8,8	22,3±9,5	22,0±8,9
mTSS по методу Sharp в модификации van der Heijde	111,1±68,1	120,2±71,5	116,8±70,0	116,0±69,7

**Примечание:** данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения, если не указано иное; ЛВЛ – левилимаб; АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду; DAS28-СРБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; mTSS – modified total Sharp score

ЛВЛ648 и ЛВЛ324 с ЛВЛ162 соответственно). Разность частот (95% ДИ) в сравнении с группой ЛВЛ162 для группы ЛВЛ648 составила 0,01 (95% ДИ: -0,15; 0,16;  $p=0,8277$ ), для группы ЛВЛ324 – 0,06 (95% ДИ: -0,09; 0,21;  $p=0,3954$ ). Поскольку нижняя граница 95% ДИ для разности частот выше предустановленной границы не меньшей эффективности -0,25, гипотезы исследования являются доказанными, что свидетельствует о неменьшой эффективности новых режимов

дозирования ЛВЛ 648 мг в/в Q4W и 324 мг п/к Q2W по сравнению с 162 мг п/к QW. Эффективность ЛВЛ соотносится с данными, опубликованными ранее [6, 7, 11].

Анализ вторичных конечных точек подтвердил сопоставимую эффективность режимов дозирования ЛВЛ 324 мг п/к Q2W и ЛВЛ 648 мг в/в Q4W в сравнении с ЛВЛ 162 мг п/к QW по ключевым индексам оценки РА. Так, частота достижения ремиссии и низкой активности РА по индексам DAS28-СРБ,



**Рис. 3.** Достижение низкой активности и ремиссии на неделе 24: DAS28-СРБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; ACR/EULAR – Американская коллегия ревматологов / Европейский альянс ревматологических ассоциаций (American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology); ЛВЛ – левелимаб; Q4W – 1 раз в 4 недели; Q2W – 1 раз в 2 недели; QW – 1 раз в неделю. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией РА по DAS28-CRP, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, а также динамика этих индексов статистически значимо не различались между группами ЛВЛ648 и ЛВЛ162, ЛВЛ324 и ЛВЛ162 (рис. 3, табл. 2).

Частота достижения ACR20/ACR50/ACR70 к неделе 24 незначительно варьировала между группами (табл. 2), при этом статистически значимым было только относительное число пациентов, достигших ACR50 на неделе 24 в группе ЛВЛ324 – 61,0% в сравнении с группой ЛВЛ162 – 43,1% ( $p=0,0228$ ). Более 60% пациентов достигали хорошего ответа по критериям EULAR DAS28-СОЭ к неделе 24 во всех группах. Относительное число пациентов, достигших хорошего ответа по критериям EULAR DAS28-СРБ к неделе 24, было сопоставимо в исследуемых группах (табл. 2).

Снижение уровня маркеров воспаления (СРБ, СОЭ) отмечалось во всех группах, начиная с недели 4, при этом статистически значимых различий между группами к неделе 24 не выявлено (табл. 2).

Оценка разницы скорректированных средних (95% ДИ) динамики общего балла mTSS не выявила статистически значимых различий между группами (табл. 2).

#### Параметры эффективности в период после недели 24

Достижение ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 продемонстрировано у 39,9% пациентов в группе ЛВЛ162; у 42,9% и 40,8% – в группах ЛВЛ324 и ЛВЛ648 соответственно. В соответствии с дизайном КИ эти пациенты по решению исследователя были переведены на поддерживающий режим введения ЛВЛ исходя из группы: ЛВЛ162 QW/Q2W ( $n=28$ ), ЛВЛ324/162 ( $n=33$ ), ЛВЛ648/324 ( $n=27$ ).

В связи с тем что группы на поддерживающем режиме терапии были сформированы из пациентов, достигших значений DAS28-СРБ $\leq$ 2,6, результаты оценки эффективности на 24 неделе в данных группах имели наилучшие значения: у всех переведенных пациентов отмечен хороший ответ по критериям EULAR DAS28-СОЭ и низкая активность по DAS28-СОЭ (<3,2), при этом у подавляющего большинства (>85%) наблюдалось достижение критериев ACR20, низкая активность по DAS28-СРБ (<3,2) и хороший ответ по EULAR DAS28-СРБ (рис. 5, табл. 3). Несколько выделялась группа ЛВЛ324/162, имевшая к неделе 24 наиболее высокий ответ по показателям ACR50 (87,9%), ACR70 (69,7%), а также 100%-ное достижение низкой активности по CDAI (<10), SDAI (<11) и хорошего ответа по EULAR DAS28-СРБ. Во всех группах поддерживающего режима в период с недели 24 по неделю 52 наблюдалось сохранение достигнутого на неделе 24 ответа у большинства пациентов с тенденцией к дальнейшему увеличению числа ответчиков ACR50, ACR70, а также пациентов с ремиссией DAS28-CRP, CDAI и SDAI. Более чем у 90% пациентов групп поддерживающего режима демонстрировали сохранение низкой активности РА по DAS28-СРБ, DAS28-СОЭ, CDAI и SDAI к неделе 52 (рис. 4, табл. 3).

В группы ЛВЛ162 QW/QW, ЛВЛ324/324 и ЛВЛ648/648 были включены пациенты, не достигшие ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 и продолжавшие получать ЛВЛ в исходном режиме до недели 52. Несмотря на то что в данной популяции к неделе 24 наблюдавшаяся клиническая эффективность была меньше, чем в группах, переключенных на поддерживающие режимы;

**Таблица 2.** Показатели эффективности режимов дозирования левилимаба на неделе 24

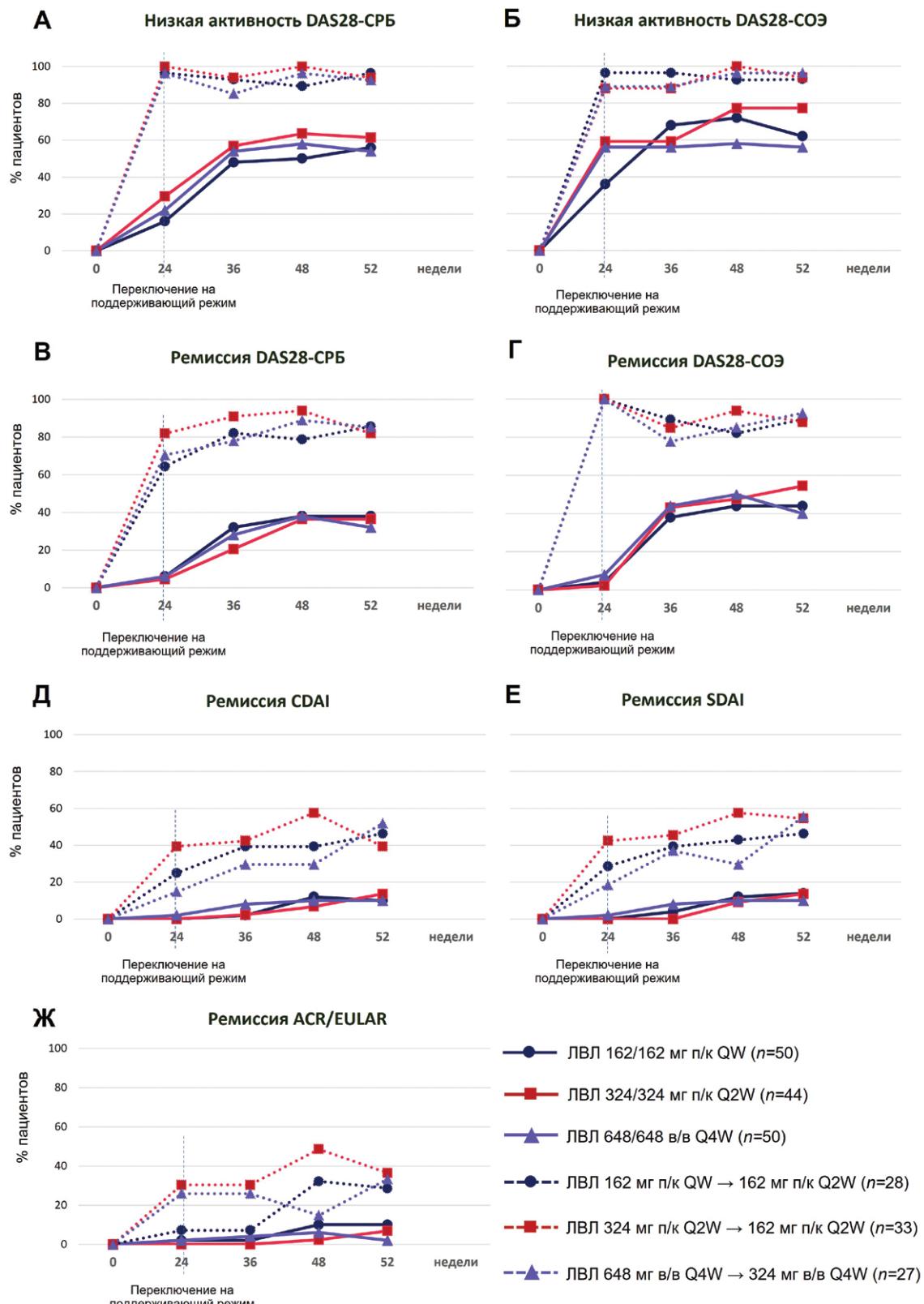
Параметры	ЛВЛ648 (n=77)	ЛВЛ324 (n=77)	ЛВЛ162 (n=78)
Концентрация СРБ (мг/л)*	0,8±0,9	0,7±0,8	0,7±1,4
СОЭ (мм/ч)*	4,9±6,3	4,6±6,6	3,6±2,4
<b>Относительное число пациентов, достигших параметра эффективности, n (%)</b>			
ACR20	60 (77,5)	63 (81,8)	62 (79,1)
ACR50	43 (55,3)	47 (61,0)	34 (43,1)
ACR70	16 (20,2)	23 (29,9)	21 (27,2)
Удовлетворительный ответ по DAS28-СОЭ	25 (32,7)	21 (27,3)	28 (36,1)
Хороший ответ по DAS28-СОЭ	49 (63,4)	53 (68,8)	49 (62,6)
Удовлетворительный ответ по DAS28-СРБ	36 (47,3)	30 (39,0)	40 (50,8)
Хороший ответ по DAS28-СРБ	38 (48,8)	46 (59,7)	37 (47,9)
<b>Изменения параметров относительно исходного уровня**</b>			
DAS28-СОЭ	-3,4 (0,3)	-3,8 (0,3)	-3,5 (0,3)
DAS28-СРБ	-3,0 (0,3)	-3,4 (0,3)	-3,1 (0,3)
CDAI	-27,0 (2,6)	-29,9 (2,6)	-27,5 (2,5)
SDAI	-30,6 (2,6)	-33,6 (2,5)	-31,1 (2,5)
Концентрация СРБ (мг/л)	-36,2 (3,7)	-30,5 (3,7)	-28,0 (3,7)
СОЭ (мм/ч)	-35,3 (2,9)	-29,5 (2,9)	-33,8 (2,8)
Общий балл mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde	2,6 (9,9)	-1,4 (9,8)	1,0 (9,5)

**Примечание:** \* – данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения; \*\* – данные приведены в виде скорректированного среднего (стандартная ошибка среднего); ЛВЛ – левилимаб; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ACR20/ACR50/ACR70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-СРБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; mTSS – modified total Sharp score. Доли (%) субъектов с низкой активностью и ремиссией РА по DAS28-СРБ, DAS28-ESR, CDAI, SDAI и ACR/EULAR 2011, ACR20/50/70, удовлетворительным и хорошим ответом по критериям EULAR рассчитаны с замещением пропущенных данных с использованием множественного вменения (multiple imputation).

**Таблица 3.** Параметры эффективности терапии левилимабом с сохранением исходного режима и переключением на поддерживающий режим дозирования на неделе 52

Параметры	ЛВЛ162 QW/QW (n=50), n (%)	ЛВЛ162 QW/Q2W (n=28), n (%)	ЛВЛ 324/324 (n=44), n (%)	ЛВЛ 324/162 (n=33), n (%)	ЛВЛ 648/648 (n=50), n (%)	ЛВЛ 648/324 (n=27), n (%)
Концентрация СРБ (мг/л)*	6,2±14,6	1,3±2,0	7,0±23,5	1,1±1,5	7,9±21,3	3,0±7,7
СОЭ (мм/ч)*	9,4±13,9	6,7±11,4	8,4±16,4	4,1±4,8	11,4±17,6	5,2±4,3
<b>Относительное число пациентов, достигших параметра эффективности, n (%)</b>						
ACR20	36 (72,0)	26 (92,9)	38 (86,4)	30 (90,9)	39 (78,0)	26 (96,3)
ACR50	24 (48,0)	25 (89,3)	25 (56,8)	26 (78,8)	29 (58,0)	26 (96,3)
ACR70	12 (24,0)	22 (78,6)	14 (31,8)	23 (69,7)	15 (30,0)	23 (85,2)
Удовлетворительный ответ по DAS28-СОЭ	7 (14,0)	1 (3,6)	5 (11,4)	1 (3,0)	13 (26,0)	1 (3,7)
Хороший ответ по DAS28-СОЭ	31 (62,0)	26 (92,9)	34 (77,3)	31 (93,9)	28 (56,0)	26 (96,3)
Удовлетворительный ответ по DAS28-СРБ	13 (26,0)	1 (3,6)	13 (29,5)	2 (6,1)	16 (32,0)	2 (7,4)
Хороший ответ по DAS28-СРБ	28 (56,0)	27 (96,4)	27 (61,4)	31 (93,9)	27 (54,0)	25 (92,6)
Сохранили ремиссию РА по DAS28-СРБ (<2,6) к неделе 52 <sup>#</sup>	3 (100)	17 (94,4)	2 (100)	21 (77,8)	2 (66,7)	16 (84,2)
Сохранили ремиссию РА по DAS28-СОЭ (<2,6) к неделе 52 <sup>#</sup>	2 (100)	25 (92,6)	1 (100)	29 (90,6)	2 (50,0)	25 (92,6)
Сохранили ремиссию РА по CDAI (≤2,8) к неделе 52 <sup>#</sup>	0	7 (100)	0	8 (61,5)	1 (100)	3 (75,0)
Сохранили ремиссию РА по SDAI (≤3,3) к неделе 52 <sup>#</sup>	0	8 (100)	0	11 (78,6)	1 (100)	3 (60,0)
<b>Изменения параметров относительно исходного уровня, скорректированные средние (стандартная ошибка среднего)</b>						
СРБ (мг/л)	-22,4 (29,8)	-27,9 (25,9)	-28,0 (28,0)	-26,5 (27,5)	-32,9 (50,3)	-30,2 (23,7)
СОЭ	-26,5 (22,2)	-37,4 (25,7)	-27,7 (24,9)	-30,1 (20,3)	-31,2 (30,4)	-32,1 (20,5)
mTSS согласно оценке по методу Sharp в модификации van der Heijde	0,3 (1,1)	0,5 (1,0)	0,5 (2,4)	0,5 (1,6)	0,7 (1,7)	0,6 (1,4)

**Примечание:** \* – данные приведены в виде среднего ± стандартного отклонения; # – учитывались пациенты, у которых имелись не пропущенные оценки на неделю 24 и неделю 52; ЛВЛ – левилимаб; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ACR20/ACR50/ACR70 – 20%/50%/70%-ное улучшение по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology); DAS28-СОЭ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов; DAS28-СРБ – Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка; РА – ревматоидный артрит; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; mTSS – modified total Sharp score



**Рис. 4.** Параметры эффективности в течение 52 недель терапии левилимабом (ЛВЛ) с сохранением исходного режима и переключением на поддерживающий режим дозирования: А, В – низкой активности и ремиссии по DAS28-СРБ (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением С-реактивного белка); Б, Г – низкой активности и ремиссии по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score для 28 суставов в модификации с применением скорости оседания эритроцитов); Д – ремиссии по CDAI (Clinical Disease Activity Index); Е – ремиссии по SDAI (Simplified Disease Activity Index); Ж – ремиссии по ACR/EULAR (Американская коллегия ревматологов / Европейский альянс ревматологических ассоциаций, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology); п/к – подкожно; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; Q4W – 1 раз в 4 недели

дальнейшая терапия в исходном режиме дозирования вплоть до недели 52 сопровождалась увеличением показателей эффективности, а именно достижением критерииев ACR20/ACR50/ACR70, низкой активности и ремиссии РА по DAS28-СОЭ, DAS28-СРБ, SDAI, CDAI и хорошего ответа по критериям EULAR. Более 60% пациентов данной популяции продемонстрировали сохранение низкой активности по оцениваемым индексам к неделе 52 (рис. 4, табл. 3).

На фоне терапии ЛВЛ наблюдалась выраженная положительная динамика СОЭ и СРБ, при этом достигнутый нормальный уровень маркеров воспаления сохранялся вплоть до недели 52 (рис. 4, табл. 3).

Переключение пациентов, достигших ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделю 24, на поддерживающие режимы ЛВЛ (324 мг в/в Q4W для принимавших ранее 648 мг в/в Q4W и 162 мг п/к Q2W для принимавших ранее 324 мг п/к Q2W или 162 мг п/к QW), не сопровождалось потерей ответа к неделе 52 терапии (рис. 4, табл. 3).

Продолжение терапии левилимабом у пациентов, не достигших ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделю 24, в существенном числе случаев (до 45,8% по DAS28-СОЭ) позволило достичь ремиссии РА к неделе 52 терапии (рис. 4, табл. 3).

#### Анализ фармакокинетики

Во всех трех группах время достижения минимальной концентрации препарата в сыворотке крови было сопоставимо с интервалом между введениями ЛВЛ, предустановленными для группы. При этом в группах ЛВЛ648 в/в Q4W и ЛВЛ324 п/к Q2W значения остаточной концентрации на неделе 24 были не меньше, чем в группе ЛВЛ162 п/к QW; значения индекса накопления также были сопоставимы во всех трех группах (табл. 4).

**Таблица 4.** Описательная статистика параметров фармакокинетики (среднее ± стандартное отклонение)

Параметры	ЛВЛ162 (n=75)	ЛВЛ324 (n=75)	ЛВЛ648 (n=76)
C <sub>trough</sub> (мкг/мл) неделя 24	143,6±73,0	146,9±69,5	151,7±103,5
C <sub>max</sub> (мкг/мл)	53,7±88,6	69,8±60,6	313,6±170,2
T <sub>max</sub> (ч)	102,434±54,214	142,545±97,899	34,979±50,517
AUC <sub>0-last</sub> (мкг·мл·ч)	3749,7±3320,6	13841,0±7023,2	83469,2±45874,3

**Примечание:** ЛВЛ – левилимаб; AUC – площадь под кривой (area under curve)

**Таблица 5.** Общие данные по безопасности в основной период до недели 24

Параметры	ЛВЛ648 (n=77), п (%)	ЛВЛ324 (n=77), п (%)	ЛВЛ162 (n=78), п (%)	Всего (n=232), п (%)
Доля пациентов с НЯ	59 (76,6)	49 (63,6)	64 (82,1)	172 (74,1)
Доля пациентов со СНЯ	2 (2,6)	0	5 (6,4)	7 (3,0)
Доля пациентов с НЯ 3–4-й степени по CTCAE 5.0	13 (16,9)	10 (13,0)	19 (24,4)	42 (18,1)
Доля пациентов с НЯ особого интереса (характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р)	48 (62,3)	40 (51,9)	53 (67,9)	141 (60,8)
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	3 (3,9)	1 (1,3)	3 (3,8)	7 (3,0)
Доля пациентов с НР	44 (57,1)	30 (39,0)	42 (53,8)	116 (50,0)
Доля пациентов с НР 3–4-й степени по CTCAE 5.0	10 (13,0)	6 (7,8)	12 (15,4)	28 (12,1)
Доля пациентов с СНР	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)
Доля пациентов с инфузионными реакциями	0	0	2 (2,6)	2 (0,9)

**Примечание:** ЛВЛ – левилимаб; НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления; CTCAE 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; НР – нежелательные реакции; СНР – серьезные нежелательные реакции

#### Оценка безопасности

Применение ЛВЛ в режимах 648 мг в/в Q4W и 324 мг п/к Q2W не было ассоциировано с появлением новых трендов по безопасности, спектр НЯ был предсказуем и ожидаем [6, 7]. Все группы были сопоставимы по представленности НЯ, в том числе ассоциированных с ЛВЛ – НР.

Ввиду того что на неделе 24 исследования пациенты распределялись на группы исходя из достижения ремиссии РА (DAS28-СОЭ<2,6), анализ безопасности проведен с разделением на НЯ, начавшиеся до недели 24, и НЯ за весь период КИ до недели 56 включительно.

Параметры безопасности до недели 24 представлены в таблице 5. Спектр и частота НР существенно не различалась при в/в и п/к применении ЛВЛ; превалировали НР легкой и средней степени тяжести. Наиболее частыми НР (у >5% пациентов) были отклонения со стороны лабораторных и инструментальных данных – у 45,7% (106/232) пациентов и инфекции – у 6,0% (14/232) участников. Критерий серьезности имели только 2 НР у пациентов в группе ЛВЛ162 – зубной абсцесс 4-й степени тяжести и транссудация в месте инъекции 3-й степени тяжести по CTCAE 5.0; оба события разрешились без осложнений. На фоне в/в введения ЛВЛ не регистрировались инфузионные реакции, которые были зарегистрированы у 2 пациентов в группе ЛВЛ162 на фоне в/в введения плацебо. Летальных событий в течение 24 недель зарегистрировано не было.

Параметры безопасности за весь период КИ до недели 56 включительно представлены в таблице 6. НР были зарегистрированы у 56,5% (131/232) пациентов. Наиболее частыми НР были нарушения лабораторных и инструментальных данных – у 50,9% (118/232) пациентов и инфекции – у 6,9% (16/232) пациентов, остальные группы нарушений регистрировались менее чем у 5% пациентов. В большинстве случаев НР соответствовали

**Таблица 6.** Общие данные по безопасности за период 56 недель

Параметры	ЛВЛ162 QW (n=78), n (%)	ЛВЛ162 Q2W (n=61), n (%)	ЛВЛ324 Q2W (n=77), n (%)	ЛВЛ648 Q4W (n=77), n (%)	ЛВЛ324 Q4W (n=27), n (%)	Всего (n=232), n (%)
Доля пациентов с НЯ	67 (85,9)	36 (59,0)	58 (75,3)	66 (85,7)	16 (59,3)	198 (85,3)
Доля пациентов со СНЯ	5 (6,4)	1 (1,6)	1 (1,3)	3 (3,9)	0	10 (4,3)
Доля пациентов с НЯ 3–5-й степени по СТСАЕ 5.0	19 (24,4)	1 (1,6)	14 (18,2)	17 (22,1)	2 (7,4)	51 (22,0)
Доля пациентов с НЯ особого интереса (характерными для использования ингибиторов ИЛ-6Р)	59 (75,6)	27 (44,3)	52 (67,5)	51 (66,2)	14 (51,9)	169 (72,8)
Доля пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании в связи с развитием НЯ/СНЯ	3 (3,8)	0	1 (1,3)	5 (6,5)	0	9 (3,9)
Доля пациентов с НР	43 (55,1)	20 (32,8)	34 (44,2)	47 (61,0)	9 (33,3)	131 (56,5)
Доля пациентов с СНР	2 (2,6)	0	0	0	0	2 (0,9)
Доля пациентов с НР 3–5-й степени по СТСАЕ 5.0	12 (15,4)	0	7 (9,1)	11 (14,3)	1 (3,7)	30 (12,9)

**Примечание:** ЛВЛ – левилимаб; QW – 1 раз в неделю; Q2W – 1 раз в 2 недели; Q4W – 1 раз в 4 недели; НЯ – нежелательные явления; СНЯ – серьезные нежелательные явления; СТСАЕ 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events; ИЛ-6Р – рецептор интерлейкина 6; НР – нежелательные реакции; СНР – серьезные нежелательные реакции

1–2-й степени тяжести. НР степени тяжести  $\geq 3$  были зарегистрированы у 12,9% (30/232) пациентов.

В ходе КИ связанное с препаратом снижение числа нейтрофилов у 16,4% (38/232) пациентов было преимущественно легкой и средней степени тяжести, нейтропении 3-й и 4-й степени по СТСАЕ 5.0 были зарегистрированы у 3,9% (9/232) и 0,4% (1/232) пациентов соответственно и не имели критериев серьезности. Снижение лейкоцитов, ассоциированное с терапией ЛВЛ, зарегистрировано у 9,1% (21/232), из них только 2 (0,9%) случая были тяжелыми (3-й степени по СТСАЕ 5.0) без критериев серьезности. Связанное с препаратом повышение печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) на фоне терапии отмечалось у 19,4% (45/232) и 11,6% (27/232) участников соответственно, при этом тяжесть не превышала 3-ю степень по СТСАЕ, без критериев серьезности. Изменения показателей липидного спектра в ходе исследования включали повышение холестерина у 11,6% (27/232), повышение триглицеридов у 10,3% (24/232) и повышение липопротеинов низкой плотности у 3,0% (7/232) пациентов, при этом средние значения уровня холестерина (исходно –  $5,3 \pm 1,2$  ммоль/л, к неделе 52 –  $6,1 \pm 1,2$  ммоль/л) и триглицеридов (исходно –  $1,3 \pm 0,6$  ммоль/л, к неделе 52 –  $1,5 \pm 0,8$  ммоль/л) менялись не существенно.

В течение 56 недель НР, относящиеся к инфекциям и инвазиям, были зарегистрированы у 6,9% (16/232) пациентов и имели преимущественно легкую и среднюю степень тяжести. На фоне терапии ЛВЛ положительные результаты проб на высвобождение ИФН- $\gamma$ , связанные с терапией по мнению исследователя, были получены у 3,4% (8/232) пациентов. Латентный туберкулез, имеющий связь с терапией ЛВЛ, зарегистрирован у 1 пациента в группе ЛВЛ162, не имел критериев серьезности и не послужил причиной досрочного прекращения участия в КИ. Терапия ЛВЛ была временно приостановлена, пациенту было назначено противотуберкулезное лечение.

В группе ЛВЛ324 п/к Q2W развилось СНЯ – субарахноидальное кровоизлияние с летальным исходом, не связанное с терапией ЛВЛ. На протяжении 56 недель исследования не было зарегистрировано случаев развития новообразований.

НЯ стали причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 3,9% (9/232) пациентов, при этом связь с препаратом расценена исследователями как «возможная»

для трех событий: токсические высыпания на коже 3-й степени тяжести, зубной абсцесс 4-й степени тяжести и транскутания в месте инъекции 3-й степени тяжести.

Профиль НР, включая тяжесть и частоту, был сопоставим в группах пациентов, получавших ЛВЛ в поддерживающем режиме и продолжающих получать ЛВЛ в прежнем режиме. При увеличении длительности терапии ЛВЛ не отмечалось увеличения частоты НЯ, характерных для использования ингибиторов рецептора ИЛ-6.

#### Оценка иммуногенности

В ходе исследования на фоне применения ЛВЛ не было обнаружено САТ к исследуемому препарату, в связи с чем определение НАТ не проводилось.

#### Обсуждение

В рамках рандомизированного сравнительного двойного слепого контролируемого КИ III фазы продемонстрированы эффективность и благоприятный профиль безопасности двух новых режимов дозирования препарата ЛВЛ: 324 мг п/к 1 раз в 2 недели и 648 мг в/в 1 раз в 4 недели. Сравнение проводилось с зарегистрированным режимом 162 мг 1 раз в неделю, который ранее показал клиническую эффективность и безопасность как в ходе рандомизированных плацебо-контролируемых КИ (SOLAR [6, 7], AURORA [11]), так и в пострегистрационных исследованиях безопасности [12] у пациентов с активным РА, имеющими резистентность к предшествующей терапии БПВП и ГИБП.

Продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность изучаемых режимов дозирования ЛВЛ как по первичной конечной точке – относительному числу пациентов, достигших низкой активности по DAS28-СОЭ на неделе 24, так и по вторичным точкам. Динамика индексов активности и лабораторных маркеров воспаления свидетельствует о быстром и выраженным снижении воспаления на фоне терапии ЛВЛ во всех изучаемых режимах дозирования.

Пациенты, достигшие ремиссии РА по DAS28-СОЭ на неделе 24 и переведенные на поддерживающие режимы дозирования ЛВЛ, имели наилучшие показатели эффективности на протяжении открытого периода исследования вплоть до недели 52, сохраняя ремиссию РА по DAS28-СРБ,

DAS28-СОЭ, CDAI, SDAI к неделе 52 в большинстве случаев. Все пациенты, переведенные на поддерживающие режимы дозирования, демонстрируют высокий уровень комплаентности; ни один участник не завершил КИ досрочно. При этом у значительного числа пациентов, не достигших целевых показателей эффективности к неделе 24, продолжение терапии ЛВЛ в исходных дозах позволяло достичь ремиссии и низкой активности.

Применение более высоких доз лекарственных препаратов может сопровождаться ухудшением профиля безопасности, однако новые режимы дозирования ЛВЛ продемонстрировали хорошую переносимость и благоприятный профиль безопасности, сопоставимые с зарегистрированным режимом. Не было выявлено увеличения частоты или развития новых сигналов по безопасности. Результаты по частоте и профилю НР в КИ LUNAR сопоставимы с данными по безопасности, полученными в других исследованиях ЛВЛ [6, 7, 10], а также в ходе его применения в реальной клинической практике [12]. В/в применение ЛВЛ не сопровождалось развитием инфузионных реакций и не отличалось по профилю безопасности от п/к пути введения.

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует сопоставимые характеристики по эффективности и безопасности различных режимов дозирования ЛВЛ, что обеспечивает гибкий подход к выбору частоты и пути введения препарата в зависимости от условий оказания медицинской помощи (стационарный или амбулаторный этап), а также от приоритетов, расставленных врачом и пациентом при формировании тактики лечения.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, Dejaco C, Dougados M, McInnes IB, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(6):773-787. doi: 10.1136/ard-2022-2222784
- Kang S, Tanaka T, Narasaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
- Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015;16:448-457. doi: 10.1038/ni1117-1271b
- Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(6):590-599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
- Kastrati K, Aletaha D, Burmester GR, Chwala E, Dejaco C, Dougados M, et al. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases. *RMD Open.* 2022;8(2):e002359. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002359
- Мазуров ВИ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, Кастанаян АА, и др. Эффективность и безопасность левилимаба в сочетании с метотрексатом при лечении пациентов с активным ревматоидным артритом, устойчивым к монотерапии метотрексатом (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы, SOLAR). *Современная ревматология.* 2021;15(4):13-23. [Mazurov VI, Korolev MA, Prystrom AM, Kunder EV, Soroka NF, Kastanayan AA, et al. Effectiveness and safety of levilimab in combination with methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis resistant to methotrexate monotherapy (double-blinded randomized placebo controlled phase III clinical study SOLAR). *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(4):13-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2021-4-13-23
7. Мазуров ВИ, Лила АМ, Королев МА, Пристром АМ, Кундер ЕВ, Сорока НФ, и др. Эффективность и безопасность левилимаба 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, Prystrom AM, Kundzer AV, Soroka NF, 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 = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):87-99 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-87-99
8. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Felson MJ, Felson DT, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010 Sep;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
9. Stucki G, Stoll T, Brühlmann P, Michel BA. Construct validation of the ACR 1991 revised criteria for global functional status in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995 May-Jun;13(3):349-52. PMID: 7554563.
10. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev. 2.
11. Мазуров ВИ, Зоткин ЕГ, Гайдукова ИЗ, Илианова ЕП, Кропотина ТВ, Плаксина ТВ, и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая*

Возможность снижения частоты введений или применяемой дозы ЛВЛ при достижении ремиссии РА позволяет обеспечить удобство для врача и пациента, а также оптимальное использование ресурсов ревматологической службы при сохранении клинической эффективности и безопасности выбранной терапии. Новые режимы дозирования ЛВЛ, доказавшие сопоставимую эффективность и безопасность, расширяют возможности терапии РА.

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

### Дополнительная информация

Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также в принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования.

Авторы А.А. Луцкий, А.В. Зинкина-Орихан, Ю.Н. Линькова, Г.А. Виндерская, М.А. Морозова, Ю.В. Моркель, П.С. Пухтинская являются сотрудниками компании АО «БИОКАД».

- ревматология. 2021;59(2):141-151. [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, Ilivanova EP, Kropotina TV, Plaksina TV, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141-151 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-141-151]
12. Лила АМ, Гайдукова ИЗ, Аношенкова ОН, Банникова ИГ, Виноградова ИБ, Гольдман МЛ, и др. Эффективность и без-

опасность левилимаба 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, Bannikova IG, Vinogradova IB, Goldman ML, 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]

- Мазуров В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>
- Лила А.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
- Абдулганиева Д.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>
- Антипова О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6133-4034>
- Виноградова И.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>
- Гайдукова И.З.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>
- Демина А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>
- Елисеева Л.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9089-3321>
- Жугрова Е.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8622-5205>
- Злобин М.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8200-3293>
- Зонова Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>
- Кастанаян А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1170-8691>
- Клименко А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
- Кречикова Д.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1207-6144>
- Кропотина Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0689-8646>
- Лукина Г.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>
- Несмиянова О.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5599-8248>
- Плаксина Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6927-1752>
- Поварова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7304-6769>
- Пунтус Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2343-9871>
- Смакотина С.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0304-4263>
- Смолярчук Е.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2615-7167>
- Соболева В.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7794-3190>
- Сорока Н.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9915-2965>
- Фатхуллина Г.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0991-533X>
- Цюпа О.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6297-4279>
- Якупова С.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>
- Луцкий А.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2884-1568>
- Зинкина-Орихан А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8499-2232>
- Линькова Ю.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5463-1022>
- Виндерская Г.А.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3025-198X>
- Морозова М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7755-7526>
- Моркель Ю.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3377-7700>
- Пухтинская П.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9790-8207>
- Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Эффективность и безопасность теноксикама (Тексаред®) при анкилозирующем спондилите: результаты проспективного одноцентрового контролируемого исследования «АСТЕРИЯ»

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Дубинина Татьяна Васильевна, [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)  
**Contacts:** Tatiana Dubinina, [tatiana-dubinina@mail.ru](mailto:tatiana-dubinina@mail.ru)

Поступила 07.08.2025  
 Принята 16.09.2025

**Т.В. Дубинина, А.О. Саблина, А.Б. Демина, К.В. Сахарова, Е.М. Агафонова, Е.В. Ильиных, И.А. Андрианова, С.И. Глухова**

Цель исследования – оценить безопасность и влияние теноксикама (Тексаред®) на продолжительность и выраженность утренней скованности, ночной боли в спине, активность и функциональный статус у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС).

**Материал и методы.** В исследование включено 30 пациентов (от 18 до 60 лет) с АС, которые последовательно обратились за медицинской помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Большинство больных (66,7%) были мужского пола. Возраст пациентов составил в среднем  $37,6 \pm 9,5$  года, длительность заболевания –  $134,5 \pm 92,3$  мес. Позитивность по HLA-B27 антигену выявлена в 76,7% случаев. Всем пациентам на исходном визите назначался теноксикам (Тексаред®) в суточной дозе 20 мг. На неделе 0, через 14 и 90 дней от начала терапии проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование.

**Результаты.** На фоне постоянного приема теноксикама у большинства больных АС наблюдалось уменьшение клинических показателей активности заболевания по сравнению с исходным уровнем: отмечено снижение средних значений индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) до 3,8 ( $p < 0,016$ ), индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – до  $2,8 \pm 1,3$  ( $p < 0,011$ ), выраженности и длительности утренней скованности – до  $3,9 \pm 2,5$  и  $3,0 \pm 2,7$  соответственно ( $p < 0,01$  в обоих случаях), оценки активности заболевания пациентом – до  $4,1 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ ), ночной боли в спине – до  $3,0 \pm 2,6$  ( $p < 0,01$ ). После 14 дней лечения треть больных достигли 20%-го улучшения по критериям ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society). Через 90 дней количество ответчиков составило 70,3%. Переносимость терапии в 44,4% случаев была хорошей. Серьезных нежелательных явлений за время исследования зафиксировано не было.

**Заключение.** У пациентов с высокой и очень высокой активностью АС отмечено положительное влияние терапии теноксикамом (Тексаред®) на активность заболевания, в том числе на выраженнуюность ночной боли в спине, выраженность и длительность утренней скованности. Препарат отличается хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, нестероидные противовоспалительные препараты, теноксикам, эффективность, безопасность

**Для цитирования:** Дубинина ТВ, Саблина АО, Демина АБ, Сахарова КВ, Агафонова ЕМ, Ильиных ЕВ, Андрианова ИА, Глухова СИ. Эффективность и безопасность теноксикама (Тексаред®) при анкилозирующем спондилите: результаты проспективного одноцентрового контролируемого исследования «АСТЕРИЯ». Научно-практическая ревматология. 2025;63(5):477–482.

## EFFICACY AND SAFETY OF TENOXICAM (TEXARED®) IN ANKYLOSING SPONDYLITIS: RESULTS OF THE PROSPECTIVE SINGLE-CENTRE CONTROLLED STUDY «ASTERIA»

Tatiana V. Dubinina, Anastasiya O. Sablina, Anastasia B. Demina, Ksenia V. Sakharova, Ekaterina M. Agafonova, Ekaterina V. Ilinykh, Irina A. Andrianova, Svetlana I. Glukhova

The aim of the study – to evaluate the safety and influence of tenoxicam (Texared®) on the duration and severity of morning stiffness, spinal pain at night, activity and function in patients with ankylosing spondylitis (AS)

**Materials and methods.** The study included 30 patients (aged 18 to 60) with AS who sequentially sought medical care at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and voluntarily signed an informed consent form to participate in the study. Most patients (66.7%) were male. The average age of patients was  $37.6 \pm 9.5$  years, and the average duration of the disease was  $134.5 \pm 92.3$  months. HLA-B27 antigen positivity was detected in 76.7% of cases. All patients who voluntarily agreed to participate in the study and signed an informed consent form at the initial visit were prescribed tenoxicam (Texared®) at a daily dose of mg. At week 0, 14 days and 90 days (3 months) after the start of therapy, standard clinical and laboratory examinations were performed.

**Results and discussion.** On the background of regular tenoxicam administration, most patients with AS achieved a reduction in clinical parameters of disease activity compared to baseline and its dynamics after 90 days: a decrease in BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) indices to 3.8 ( $p < 0.016$ ) and ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) to  $2.8 \pm 1.3$  ( $p < 0.011$ ) was noted; the severity and duration of morning stiffness to  $3.9 \pm 2.5$  and  $3.0 \pm 2.7$  ( $p < 0.01$  in both cases), respectively; patient assessment of disease activity to  $4.1 \pm 2.2$  ( $p < 0.00$ ); night-time back pain – to  $3.0 \pm 2.6$  ( $p < 0.00$ ). After 14 days of treatment, one third of patients achieved a 20% improvement according to ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) criteria. After 90 days, the number of responders was 70.3%. Tolerability of therapy was good in 44.4% of cases. No serious adverse events were recorded during the study.

**Conclusion.** In patients with high and very high AS activity, tenoxicam (Texared®) therapy has been shown to have a positive effect on disease activity, including the severity of night-time back pain and the severity and duration of morning stiffness. The drug is well tolerated and has a favourable safety profile.

**Key words:** ankylosing spondylitis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, tenoxicam, efficacy, safety

**For citation:** Dubinina TV, Sablina AO, Demina AB, Sakharova KV, Agafonova EM, Ilinykh EV, Andrianova IA, Glukhova SI. Efficacy and safety of tenoxicam (Texared<sup>®</sup>) in ankylosing spondylitis: Results of the prospective single-centre controlled study «ASTERIA». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(5):477–482 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-477-482

Стратегия «лечение до достижения цели» при аксиальном спондилоартрите (аксСпА), включая анкилозирующий спондилит (АС), направлена на достижение наилучшего результата лечения, определяемого как ремиссия, или, альтернативно, низкая активность заболевания, с учетом возможных проблем, связанных с безопасностью применяемой терапии [1]. В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) остаются краеугольным камнем фармакологического лечения АС, являясь препаратами первой линии терапии [2], что обусловлено их хорошей эффективностью в отношении регресса боли и других симптомов заболевания. Так, данные метаанализа, в который было включено 25 исследований ( $n=3370$ ), показали, что все НПВП пре-восходили плацебо в снижении интенсивности боли с относительной величиной эффекта в диапазоне от  $-0,65$  до  $-2,2$ . Не было выявлено статистически значимых различий между НПВП в уменьшении утренней скованности или риска возникновения нежелательных явлений [3]. Помимо симптоматического улучшения, результаты ранее проведенных работ указывают на прямое противовоспалительное действие НПВП при аксСпА, а также на снижение риска сердечно-сосудистой смерти на фоне приема данных препаратов и, наоборот, его увеличение при отказе от их использования (отношение шансов (ОШ) – 4,35) [4].

В обновленных рекомендациях Международного общества по изучению спондилоартритов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ASAS/EULAR, Assessment of SpondyloArthritis International Society/European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению аксСпА решение о непрерывном применении НПВП предлагается принимать, ориентируясь на симптоматический ответ, а не на возможность торможения рентгенологического прогрессирования заболевания [2], в то время как рекомендации Американской коллегии ревматологов/Сети исследований и лечения спондилоартрита (ACR/SPARTAN, American College of Rheumatology/Spondyloarthritis Research and Treatment Network) подтверждают необходимость непрерывного применения НПВП [5] с целью контроля активности АС. Текущий стандарт действий при высокой активности АС предполагает непрерывное использование как минимум двух НПВП в течение 4 недель, прежде чем рассматривать вопрос о начале терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [2].

Таким образом, несмотря на доказанную роль НПВП в симптоматическом контроле аксСпА, сохраняется неопределенность относительно оптимальной дозировки и частоты приема препарата при проведении длительной терапии. Выявление тех, кто, скорее всего, получит пользу от непрерывного приема высоких доз НПВП, и возможность индивидуального подхода к выбору конкретного препарата являются актуальными задачами.

Цель работы – оценить безопасность теноксикама (Тексаред<sup>®</sup>) и его влияние на продолжительность и выраженность утренней скованности, ночной боли в спине, активность и функциональный статус у пациентов с анкилозирующим спондилитом.

### Материал и методы

В открытое, проспективное наблюдательное (неинтервьюционное) одноцентровое исследование «АСТЕРИЯ» были включены пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет, имевшие установленный диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984) [6], высокую активность заболевания (BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)  $\geq 4$ ), ночную боль в спине и утреннюю скованность  $\geq 4$  при оценке с использованием числовая рейтинговая шкала (ЧРШ). Не включались в исследование пациенты, имевшие противопоказания для назначения теноксикама (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению), получавшие анальгетики, глюкокортикоиды, иммунодепрессанты, ГИБП, антиостеопоротические препараты (бисфосфонаты, деносумаб, терипаротид), а также те из них, которые, по мнению врача, не могли соблюдать графики визитов. Показаниями для досрочного выбытия из исследования являлись: возникновение серьезных или стойких нежелательных явлений, связанных с приемом препарата теноксикам; острые заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, требовали исключения пациента из исследования; потеря эффективности терапии; отзыв пациентом информированного согласия; административные причины (утрата контакта с пациентом и др.).

Всем пациентам на исходном визите назначался теноксикам (Тексаред<sup>®</sup>) в суточной дозе 20 мг. На неделе 0, через 14 и 90 дней от начала терапии теноксикамом проводилось общепринятое клиническое и лабораторное обследование (общий клинический анализ крови, определение уровня печеночных ферментов, включая гамма-глутамилтрансферазу, общего билирубина, креатинина и С-реактивного белка (СРБ)). Активность АС определялась с помощью индексов BASDAI и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score); для оценки функциональных ограничений применяли индекс BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index); для оценки количества болезненных энthesисов – индекс MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score); для оценки ночной боли в спине, длительности и выраженности утренней скованности, активности заболевания по мнению пациента – ЧРШ [7]. Отдельно анализировалось достижение ответа ASAS20, который показывает улучшение не менее чем на 20% и не менее чем на 1 пункт по ЧРШ от 0 до 10 как минимум в трех доменах критерии ASAS из четырех: оценка боли и оценка активности заболевания пациентом по ЧРШ; оценка функциональных нарушений по индексу BASFI; оценка активности АС по индексу BASDAI (среднее значение по 5 и 6 вопросам соответственно), при условии, что в оставшемся домене не должно быть ухудшения [8]. Также была произведена оценка общего качества сна по индексу PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) [9].

В исследование включены 30 пациентов (от 18 до 60 лет) с АС, которые последовательно обратились за медицинской помощью в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все больные

подписали информированное согласие на участие в исследовании. Большинство больных (66,7%) были мужского пола. Средний возраст пациентов составил  $37,6 \pm 9,5$  года, средняя длительность заболевания —  $134,5 \pm 92,3$  мес. Позитивность по HLA-B27 антигену выявлена в 76,7% случаев. У 25 (83,3%) диагностирована развернутая стадия АС, у 5 (16,7%) — поздняя. Подавляющее большинство участников (90,0%) имели аксиальную форму заболевания, периферический артрит выявлен у 3 (10%) пациентов. Поражение энзезисов обнаружено у 14 (46,7%) больных, среднее значение индекса MASES составило  $2,0 \pm 2,8$ . Ни у одного из включенных в исследование не было дактилитов и воспалительных заболеваний кишечника. У 2 пациентов на момент включения в исследование имелось обострение увеита и у 1 — псориаза.

Исходная оценка активности заболевания по индексу BASDAI составила в среднем  $5,9 \pm 1,4$ , по индексу ASDAS —  $3,6 \pm 1,0$ . При этом на момент включения в исследование высокая активность по индексу ASDAS определялась у 16 (53,3%), очень высокая — у 14 (46,7%) пациентов. Среднее значение оценки активности заболевания пациентом на исходном визите составило  $6,8 \pm 1,7$ , ночной боли как одного из критериев активности заболевания —  $6,3 \pm 1,2$ , выраженности и длительности утренней скованности —  $7,1 \pm 1,5$  и  $5,9 \pm 1,6$  соответственно. Уровень СРБ составил в среднем  $13,3 \pm 12,7$  мг/л, интенсивность боли в спине в течение дня —  $6,3 \pm 1,4$  по ЧРШ, индекс BASFI —  $3,6 \pm 2,2$ . У 14 (46,7%) больных имелись выраженные ограничения движений в позвоночнике и суставах (индекс BASFI > 4).

Коморбидная патология (артериальная гипертензия) зарегистрирована у 4 (13,3%) пациентов. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

Выбор препарата определялся равным влиянием теноксикама на обе изоформы циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), способностью теноксикама достигать концентрации в синовиальной жидкости 50% от его концентрации в плазме крови, удобством приема препарата (1 раз в сутки перорально) за счет длительного периода полувыведения ( $T_{0,5}$ ). Среднее значение  $T_{0,5}$  составляет 72 ч, при длительном применении кумуляции не наблюдается. Ни один из пациентов не принимал теноксикам ранее.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического анализа. Результаты представлены в виде среднего значения ( $M$ ) со стандартным отклонением ( $\pm SD$ ). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол №10 от 20.04.2023).

## Результаты

На фоне постоянного приема теноксикама (Тексад®) через 90 дней большинство больных достигли уменьшения клинических показателей активности заболевания (рис. 1–6) по сравнению с исходным уровнем: индексов BASDAI в среднем до  $3,8$  ( $p < 0,016$ ) и ASDAS — до  $2,8 \pm 1,3$  ( $p < 0,011$ ); выраженности и длительности утренней скованности — до  $3,9 \pm 2,5$  и  $3,0 \pm 2,7$  соответственно ( $p < 0,01$  в обоих случаях); оценки активности заболевания пациентом — до  $4,1 \pm 2,2$  ( $p < 0,01$ ); ночной боли в спине — до  $3,0 \pm 2,6$  ( $p < 0,01$ ). Статистически значимых изменений индекса

**Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=30)**

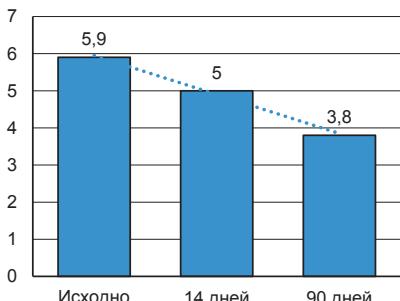
Параметры	Значения
Возраст (лет), $M \pm SD$	$37,6 \pm 9,5$
Длительность заболевания (мес.), $M \pm SD$	$134,5 \pm 92,3$
HLA-B27, n (%):	
— позитивные	23 (76,7)
— негативные	6 (20,0)
— не определялся	1 (3,3)
Стадия СИ справа, n (%):	
— II стадия	14 (46,7)
— III стадия	6 (40,0)
— IV стадия	4 (13,3)
Стадия СИ слева, n (%):	
— II стадия	15 (50,0)
— III стадия	3 (33,3)
— IV стадия	5 (16,7)
Внеаксиальные и внескелетные проявления	
Дактилит, n (%)	0 (0)
Энзезит, n (%)	14 (46,7)
Периферический артрит, n (%)	3 (10)
Псориаз, n (%)	1 (3,3)
Увеит, n (%)	2 (6,7)
ВЗК, n (%)	0 (0)
Показатели активности заболевания и функционального состояния	
ASDAS, $M \pm SD$	$3,6 \pm 1,0$
Активность по ASDAS, n (%):	
— высокая ( $2,1 \leq ASDAS < 3,5$ )	16 (53,3)
— очень высокая ( $ASDAS \geq 3,5$ )	14 (46,7)
BASDAI (по ЧРШ), $M \pm SD$	$5,9 \pm 1,4$
Выраженность утренней скованности (по ЧРШ), $M \pm SD$	$7,1 \pm 1,5$
Длительность утренней скованности (по ЧРШ), $M \pm SD$	$5,9 \pm 1,6$
Выраженность ночной боли (по ЧРШ), $M \pm SD$	$6,3 \pm 1,2$
Оценка активности заболевания пациентом (по ЧРШ), $M \pm SD$	$6,8 \pm 1,7$
BASFI, $M \pm SD$	$3,6 \pm 2,2$
СРБ (мг/л), $M \pm SD$	$13,3 \pm 12,7$

**Примечание:** СИ — сакроилеит; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ASDAS — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ЧРШ — числовая рейтинговая шкала; BASFI — Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; СРБ — С-реактивный белок

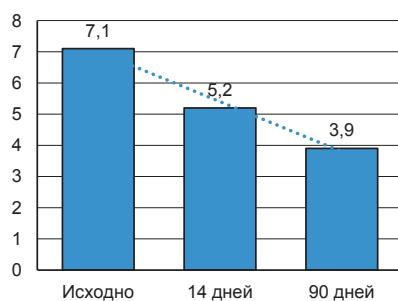
BASFI и уровня СРБ за период наблюдения не отмечено ( $p=0,7$  и  $p=0,06$  соответственно).

26 (86,7%) больных имели плохое качество сна: среднее значение PSQI составило  $8,0 \pm 2,4$ . У 18 (60%) пациентов исходно отмечалось плохое качество сна, еще у 3 (10%) — очень плохое. Только у 9 (26,7%) пациентов качество сна было хорошим. Через 14 дней на фоне приема теноксикама была отмечена тенденция к положительной динамике: PSQI составил в среднем  $7,4 \pm 2,8$ . После 90 дней лечения PSQI статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снизился до  $5,2 \pm 2,3$ , при этом у 14 (51,8%) из 27 больных он был не больше 5, что свидетельствовало о хорошем качестве сна.

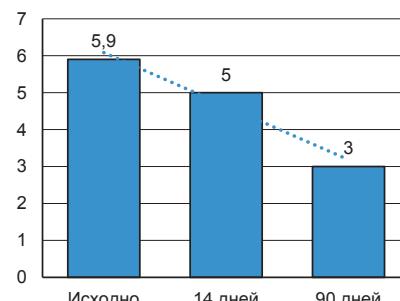
Через 14 дней ответ ASAS20 был получен у 10 (33,3%), через 90 дней — у 19 (70,3%) больных. Через 14 и 90 дней



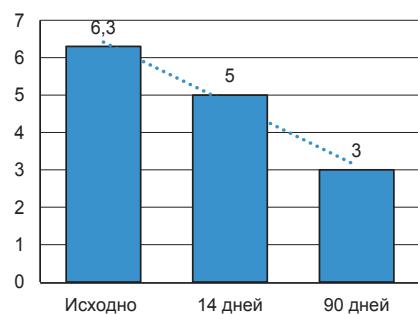
**Рис. 1.** Динамика индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)



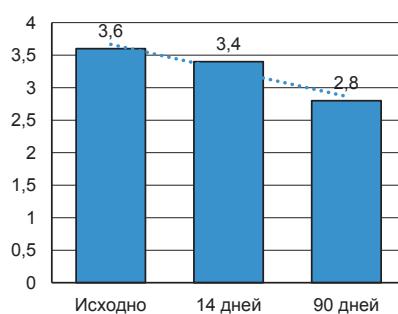
**Рис. 2.** Динамика выраженности утренней скованности



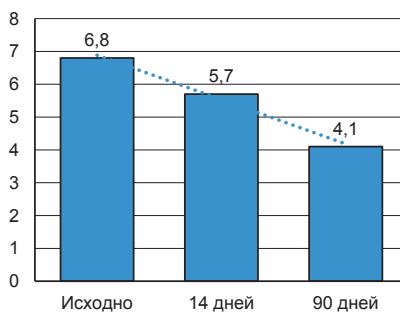
**Рис. 3.** Динамика длительности утренней скованности



**Рис. 4.** Динамика выраженности ночной боли в спине



**Рис. 5.** Динамика индекса ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)



**Рис. 6.** Динамика оценки активности заболевания пациентом

50%-ное уменьшение выраженности ночной боли наблюдалось у 23,3 и 63% больных, выраженности утренней скованности – у 30 и 44,4%, длительности утренней скованности – у 23,3 и 40,7% соответственно.

Переносимость лечения через 14 дней у 4 (13,3%) и 10 (33,3%) больных соответственно оценивалась как отличная и хорошая, у 15 (50,0%) – как удовлетворительная и только у 1 пациента – как плохая. Через 90 дней 12 (44,4%) из 27 оставшихся в исследовании больных оценивали переносимость терапии как хорошую, 5 (18,5%) – как отличную, остальные 9 (33,3%) – как удовлетворительную.

Серьезных нежелательных явлений за время исследования зафиксировано не было. Только у 1 (3,3%) пациентки через 14 дней отмечалась выраженная боль в эпигастрии, потребовавшая отмены препарата и досрочного выбытия из исследования. Еще 2 (6,6%) пациента досрочно завершили исследование на 2-м визите по причине неэффективности лечения.

### Обсуждение

При ревматических заболеваниях, несмотря на применение современных противовоспалительных препаратов, включая ГИБП и таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты, потребность в НПВП остается у 40–60% пациентов [10], тогда как при АС их регулярно используют от 68 до 83% пациентов [3]. Следует отметить, что не было отмечено различий в клиническом ответе на НПВП у пациентов с нерентгенологическим акс-СпА и АС [1]. По данным X. Baraliakos и соавт. [1], у большинства пациентов с акс-СпА наблюдалось значительное улучшение всех клинических показателей в течение 4-недельного периода непрерывной терапии НПВП, и результат не зависел от класса НПВП. Важно, что 44% исходно активных пациентов сохраняли высокую активность

заболевания после 4 недель оптимальной терапии НПВП и соответствовали критериям ASAS для назначения ГИБП. При интерпретации этих данных необходимо учитывать, что пациенты, включенные в данное исследование, исходно не получили максимальную дозу НПВП. Результаты нашей работы показали статистически значимое уменьшение клинических проявлений АС на фоне постоянной терапии теноксикамом. Уже через 14 дней треть пациентов (33,3%) достигла 20%-го улучшения по критериям ASAS. Через 90 дней количество ответчиков составило 70,3%. Наши данные подтверждают эффективность постоянно-го приема НПВП как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе даже у больных с длительностью заболевания более 10 лет.

Мы выбрали выраженность боли, в том числе ночной боли в спине, и продолжительность утренней скованности в качестве показателей эффективности, поскольку боль и скованность являются наиболее распространенными симптомами у пациентов с АС. Было продемонстрировано, что теноксикам значительно уменьшал выраженность ночной боли и утренней скованности, а также продолжительность последней: в динамике через 14 и 90 дней 50%-го улучшения по интенсивности ночной боли достигли 23,3 и 63% больных, по выраженности утренней скованности – 30 и 44,4%, по длительности утренней скованности – 23,3 и 40,7% соответственно. Наши данные совпадают с результатами проведенных ранее исследований [11] и отражают лучшую чувствительность к НПВП боли, чем утренней скованности [3].

В предыдущих работах сообщалось о высоких показателях отказа от лечения НПВП при длительном периоде их применения [1]. По нашим данным, через 14 дней лечения треть больных (33,3%) оценивала переносимость терапии теноксикамом как хорошую, половина – как удовлетворительную, и только у одного пациента она была плохой.

Через 90 дней из 27 оставшихся в исследовании больных 44,4% оценивали переносимость лечения как хорошую, 18,5% – как отличную, остальные 33,3% – как удовлетворительную. Серьезных нежелательных явлений за время исследования зафиксировано не было. По причине развития нежелательного явления досрочно выбыл только 1 участник. Однако для получения более точных оценок необходимы исследования с более крупными выборками и большей продолжительностью.

Несмотря на то, что мы не оценивали влияние терапии на сердечно-сосудистую систему; каких-либо сердечно-сосудистых событий, в том числе повышения артериального давления, у лиц, имевших артериальную гипертензию, зафиксировано не было. В этой связи интересными представляются данные W.C. Tsai и соавт., которые показали, что при редком применении НПВП риск сердечно-сосудистых событий увеличивается в случае небольшой длительности лечения через 3 месяца ( $OШ=1,50$ ; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,18–1,90;  $p=0,001$ ) и через 6 месяцев ( $OШ=1,31$ ; 95% ДИ: 1,01–1,70;  $p=0,04$ ), тогда как через 12 месяцев различия с лицами, не применявшими НПВП нивелировались [12]. С практической точки зрения эти данные указывают на необходимость более тщательного контроля безопасности НПВП в первые месяцы непрерывного лечения и на снижение сердечно-сосудистого риска у лиц, использующих НПВП в качестве противовоспалительных препаратов [13].

Необходимо обратить внимание на то, что до трети пациентов не могут переносить максимальные дозы НПВП, и лишь меньшинство будет их применять, в то время как значительное число больных не получит достаточного симптоматического улучшения, что потребует эскалации те-

рапии [1]. В нашем исследовании 2 пациента досрочно завершили исследование по причине неэффективности лечения. Тем не менее в настоящее время большинство исследователей придерживаются позиции продолжения лечения НПВП после назначения ГИБП до достижения низкой активности заболевания или ремиссии, обосновывая ее данными о синергическом действии в отношении замедления рентгенологического прогрессирования при использовании НПВП и ГИБП [14].

Таким образом, у пациентов с высокой и очень высокой активностью АС отмечено положительное влияние терапии теноксикамом (Тексаред<sup>®</sup>) на активность заболевания, в том числе на выраженность ночной боли в спине, выраженность и длительность утренней скованности. После 90 дней терапии в 70,3% случаев был достигнут ответ ASAS20. Препарат отличается хорошей переносимостью и благоприятным профилем безопасности.

Необходимы дальнейшие крупные многоцентровые исследования, чтобы оценить относительную эффективность и безопасность НПВП при АС.

#### Прозрачность исследования

Исследование проведено при спонсорской поддержке фармацевтической компании Dr. Reddy's (Dr. Reddy's Laboratories). Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(1):95-102. doi: 10.1093/rheumatology/kew367
- Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
- Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in ankylosing spondylitis: A Bayesian network meta-analysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1152-1160. doi: 10.1136/annrheum-dis-2015-207677
- Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: What, when and how? *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 4):iv79-iv89. doi: 10.1093/rheumatology/keaa435
- Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Modified New York criteria 1984 (Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: A proposal for modification of the New York criteria). *Arthritis Rheum*. 1984;27:361-368.
- Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
- Stone MA, Inman RD, Wright JG, Maetzel A. Validation exercise of the Ankylosing Spondylitis Assessment Study (ASAS) group response criteria in ankylosing spondylitis patients treated with biologics. *Arthritis Rheum*. 2004;51:316-320. doi: 10.1002/art.20414
- Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ, Алексеева ЛИ, и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология*. 2025;19(Прил 1):1-40. [Karatenev AE, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Dipkina OM, Alekseeva LI, et al.; Expert consensus 2024: Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(S1):1-40 (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40
- Гайдукова ИЗ, Апаркина АВ, Хондкарян ЭВ, Ребров АП. Эффективность теноксикама у больных с анкилозирующим спондилитом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(2):35-39. [Gaydukova IZ, Aparkina AV, Khondkaryan EV, Rebrov AP. Effectiveness of the tenoxicam in patients

- with ankylosing spondylitis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(2):35-39 [In Russ.]. doi: 10.17116/jnev-ro20181182135-39
12. Tsai WC, Ou TT, Yen JH, Wu CC, Tung YC. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: A nationwide case-control study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126347. doi: 10.1371/journal.pone.0126347
13. Braun J, Baraliakos X, Westhoff T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk – A matter of indication. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):285-288. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.07.012
14. Гайдукова ИЗ, Ребров АП, Лапшина СА, Оттева ЭН, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов для лечения аксиальных спондилоартритов. Рекомендации Экспертной группы по изучению спондилоартритов при Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):474-484 [Gaidukova IZ, Rebrov AP, Lapshina SA, Otteva EN, Dubinina TV, Badokin VV, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biological agents for the treatment of axial spondyloarthritis. Recommendations of the Spondyloarthritis Study Group of Experts, All-Russian Public Organization «The Association of Rheumatology of Russia». *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):474-484 [In Russ.]]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-474-484

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

**Саблина А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>

**Демина А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

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

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

**Ильиных Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

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

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

# Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона

Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, Ш.Ф. Эрдес<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Р.В. Роживанов<sup>3</sup>, Е.Г. Зоткин<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, М.Е. Диатроптов<sup>1</sup>, Е.Ю. Самаркина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дм. Ульянова, 11

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35

<sup>3</sup>Endocrinology Research Centre 117036, Russian Federation, Moscow, Dm. Ulyanova str., 11

**Контакты:** Паневин Тарас Сергеевич, tarasel@list.ru  
**Contacts:** Taras Panevin, tarasel@list.ru

Поступила 18.06.2024  
 Принята 16.09.2025

Цель исследования – изучить частоту гипогонадизма у мужчин с анкилозирующим спондилитом (АС) и оценить влияние гипогонадизма на активность и клинические проявления спондилоартрита.

**Материалы и методы.** В одномоментное сплошное исследование включено 124 мужчины с АС, находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Пациентам выполнено определение уровня общего тестостерона с последующим разделением на подгруппы с нормальным ( $\geq 12,0$  нмоль/л) и сниженным его уровнем. Проведено межгрупповое сравнение по основным показателям, используемым в клинической ревматологической практике для оценки стадии, активности и других медико-демографических характеристик АС, а также по сопутствующим заболеваниям. Был выполнен корреляционный анализ между уровнем общего тестостерона и некоторыми клинико-лабораторными показателями.

**Результаты.** Частота выявленного дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 25,0%. При дефиците тестостерона отмечена более частая встречаемостьuveита (45,2% против 23,6%;  $p=0,022$ ), а также артериальной гипертензии (51,6% против 30,1%;  $p=0,030$ ) и сахарного диабета 2-го типа (16,1% против 4,3%;  $p=0,028$ ). Дефицит тестостерона сопровождался более высоким уровнем С-реактивного белка ( $16,7 [3,2; 43,4]$  против  $5,0 [1,3; 17,4]$  мг/л;  $p=0,020$ ), а также большей частотой повышения скорости оседания эритроцитов (45,2% против 25,8%;  $p=0,043$ ). Отмечены более высокий уровень глюкозы ( $5,75 \pm 1,19$  против  $5,36 \pm 0,71$  ммоль/л;  $p=0,027$ ) и более частое нарушение гликемии натощак (25,8% против 4,3%;  $p<0,001$ ). Выявлена более частая встречаемость гиперхолестеринемии (43,3% против 16,3%;  $p=0,010$ ). Дефицит тестостерона сопровождался более высокими показателями мочевой кислоты ( $377,0 \pm 105,3$  против  $324,0 \pm 67,7$  мкмоль/л;  $p=0,002$ ) и частотой гиперурикемии (67,9% против 41,2%;  $p=0,014$ ).

**Заключение.** Выявлена высокая частота гипогонадизма у пациентов с АС. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма в нашем исследовании не были связаны со стадией и активностью АС, однако дефицит тестостерона может сопровождаться большей частотойuveита, а также более высокими показателями лабораторной активности АС и встречаемостью сопутствующих метаболических нарушений.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, тестостерон, гипогонадизм, андрогенодефицит

**Для цитирования:** Паневин ТС, Эрдес ШФ, Коротаева ТВ, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Глухова СИ, Диатроптов МЕ, Самаркина ЕЮ. Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):483–489.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ANKYLOSING SPONDYLITIS IN MEN DEPENDING ON TESTOSTERONE LEVELS

Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Shandor F. Erdes<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Roman V. Rozhivanov<sup>3</sup>, Evgeniy G. Zotkin<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Mikhail E. Diatropov<sup>1</sup>, Elena Yu. Samarkina<sup>1</sup>

**Objective** – to study the incidence of hypogonadism in men with ankylosing spondylitis (AS) and evaluate its impact on AS and comorbidities.

**Materials and methods.** The one-time continuous study included 124 men with AS who were undergoing inpatient treatment at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were assessed for total testosterone levels and subsequently divided into subgroups with normal ( $\geq 12.0$  nmol/l) and reduced levels. An intergroup comparison was carried out on the main indicators used in clinical rheumatological practice to assess the stage, activity and other medical and demographic characteristics of AS, as well as on concomitant diseases. A correlation analysis was performed between the level of total testosterone and some clinical and laboratory parameters.

**Results.** The frequency of detected testosterone deficiency in the study group was 25.0%. With testosterone deficiency, a more frequent incidence of uveitis (45.2% vs 23.6%;  $p=0.022$ ), as well as arterial hypertension (51.6% vs 30.1%;  $p=0.030$ ) and type 2 diabetes mellitus (16.1% vs 4.3%;  $p=0.028$ ). Testosterone deficiency was accompanied by higher levels of C-reactive protein ( $16.7 [3.2; 43.4]$  vs  $5.0 [1.3; 17.4]$  mg/l;  $p=0.020$ ), as well as higher frequency of increased ESR (45.2% vs 25.8%;  $p=0.043$ ). There was a higher glucose level ( $5.75 \pm 1.19$  vs  $5.36 \pm 0.71$  mmol/l;  $p=0.027$ ) and more frequent impaired fasting glucose (25.8% vs 4.3%;  $p<0.001$ ). A more frequent occurrence of hypercholesterolemia was revealed (43.3% vs 16.3%;  $p=0.010$ ). Testosterone deficiency was accompanied by higher levels of uric acid ( $377.0 \pm 105.3$  vs  $324.0 \pm 67.7$   $\mu\text{mol/l}$ ;  $p=0.002$ ) and the incidence of hyperuricemia (67.9% vs 41.2%;  $p=0.014$ ).

**Conclusion.** A high incidence of hypogonadism in patients with AS has been revealed. Testosterone levels and the presence of hypogonadism were not associated with the stage and activity of AS, but testosterone deficiency was accompanied by a higher incidence of uveitis, higher laboratory indicators of AS activity, and the incidence of concomitant metabolic disorders.

**Key words:** ankylosing spondylitis, testosterone, hypogonadism, androgen deficiency

**For citation:** Panevin TS, Erdes SF, Korotaeva TV, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Glukhova SI, Diatropov ME, Samarkina EYu. Clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis in men depending on testosterone levels. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):483–489 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-483-489

**Введение**

Спондилоартриты – это группа воспалительных заболеваний, схожих по механизмам развития и клиническим проявлениям и характеризующихся воспалительным поражением осевого скелета и/или суставов. К группе спондилоартритов относятся анкилозирующий спондилит (AC), псoriатический артрит (PsA), реактивные артриты, а также спондилоартриты, развивающиеся при воспалительных заболеваниях кишечника, таких как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона [1].

За последнее десятилетие все большее число пациентов достигают удовлетворительного результата лечения, в первую очередь благодаря появлению новых препаратов для лечения спондилоартритов – моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкину (ИЛ) 17, а также ингибиторы янус-киназ (JAK, Janus kinase) [2]. Возможность эффективного достижения клинической и лабораторной ремиссии позволяет обратить внимание и на сопутствующие заболевания у пациентов с AC. Поскольку значимая часть пациентов с AC – мужчины, актуальным может быть изучение вопросов мужского репродуктивного здоровья при данном заболевании. Ожидаемо, что большинство исследований репродуктивного здоровья мужчин с AC посвящены оценке сперматогенеза и fertильности [3]. Однако другими важными аспектами репродуктивного здоровья мужчин являются уровень тестостерона и наличие гипогонадизма.

Гипогонадизм у мужчин – это синдром, связанный с низким уровнем тестостерона, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [4]. Распространенность гипогонадизма в мужской популяции варьирует от 5% у лиц без серьезных хронических заболеваний до 30% при наличии сахарного диабета 2-го типа и ожирения [5].

Предполагается, что наличие хронического иммуно-воспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ) может быть фактором, увеличивающим вероятность развития синдрома гипогонадизма, и наоборот, наличие некомпенсированного дефицита тестостерона может предрасполагать к большему риску развития или более тяжелому течению ИВРЗ [4].

**Цель** настоящего исследования – изучить частоту гипогонадизма у мужчин с анкилозирующим спондилитом и оценить влияние гипогонадизма на активность и клинические проявления спондилоартрита.

**Материалы и методы**

Было проведено одномоментное обследование 124 мужчин с диагнозом AC (соответствующим модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г.), на-

ходившихся на стационарном лечении в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с июня по ноябрь 2023 г. Критериями невключения являлись наличие анамнеза применения андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона.

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

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys Testosterone II Elecsys и Cobas E analyzers/TESTO II (Roche Diagnostics GmbH, Швейцария). Гипогонадизм диагностировался при выявленном уровне общего тестостерона крови  $\leq 12,0$  нмоль/л. В последующем исследуемые были разделены на подгруппы в зависимости от наличия гипогонадизма, проведен межгрупповой сравнительный анализ.

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). В зависимости от характера распределения результаты представлены в виде среднего значения ( $M$ , mean) и стандартного отклонения (SD, standard deviation) или медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентили]). Для межгруппового сравнения количественных показателей в зависимости от нормальности распределения использовался  $t$ -критерий Стьюдента или  $U$ -критерий Манна – Уитни. Для сравнения бинарных признаков использовался  $\chi^2$  Пирсона. Проводился корреляционный анализ по Спирмену или Пирсону в зависимости от нормальности распределения показателя. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Средний возраст пациентов составил  $45,5 \pm 10,7$  года. Большинство пациентов характеризовались развернутой или поздней стадией AC, длительностью заболевания около 15 лет; 81,4% пациентов имели маркер HLA-B27, характеризовались чаще высокой, несколько реже – умеренной активностью заболевания. Периферические артриты встречались более чем у 91% пациентов, кокситы – у 79%, энтеозиты – у 64%. Около 45% пациентов получали терапию метотрексатом или сульфасалазином, около 40% на момент исследования или в анамнезе применяли генно-инженерную биологическую терапию. Большинство пациентов имели нормальную или избыточную массу тела, в то время как ожирение встречалось лишь в 21,2% случаев, а сахарный диабет – в 7,3%. Артериальная гипертензия была выявлена у 35,5% пациентов. Подробная клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, и межгрупповое сравнение основных количественных показателей при нормальном и сниженном уровне тестостерона

Показатель	Все пациенты (n=124)	Тестостерон $>12,0$ нмоль/л (n=93)	Тестостерон $\leq 12,0$ нмоль/л (n=31)	Статистическая значимость (p)
Общий тестостерон (нмоль/л), M $\pm$ SD	16,0 $\pm$ 5,3	18,2 $\pm$ 4,1	9,4 $\pm$ 1,9	0,000*
Возраст (лет), M $\pm$ SD	45,5 $\pm$ 10,7	45,5 $\pm$ 10,5	45,8 $\pm$ 11,7	0,893
Длительность AC (лет), M $\pm$ SD	15,8 $\pm$ 11,4	15,4 $\pm$ 10,6	17,0 $\pm$ 13,5	0,510
HLA-B27+, %	81,4%	77,7%	92,9%	0,073

Продолжение таблицы 1

Показатель	Все пациенты (n=124)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=93)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=31)	Статистическая значимость (p)
<b>Стадия АС, %</b>				
– ранняя	10,5%	9,7%	12,9%	0,615
– развернутая	44,3%	41,9%	51,6%	0,346
– поздняя	45,2%	48,4%	35,5%	0,211
<b>Внеаксиальные проявления, %</b>				
– артрит	91,9%	92,5%	90,3%	0,703
– коксит	79,0%	81,7%	70,9%	0,203
– энтеозиты	63,7%	65,6%	58,1%	0,450
– дактилит	7,3%	8,6%	3,2%	0,317
BASDAI, M±SD	4,9±1,4	4,9±1,4	4,9±1,7	0,833
<b>Активность BASDAI, %</b>				
– низкая	21,8%	18,3%	32,3%	0,102
– высокая	78,2%	81,7%	67,7%	
ASDAS-СРБ, M±SD	3,16±1,03	3,09±0,98	3,39±1,19	0,249
<b>Активность ASDAS-СРБ, %</b>				
– неактивное заболевание	1,2%	0,0%	4,8%	0,086
– низкая	11,2%	13,2%	4,8%	0,282
– высокая	49,4%	48,5%	52,4%	0,758
– очень высокая	38,2%	38,2%	38,0%	0,991
СОЭ (мм/ч), Me [Q25; Q75]	18,0 [8,0;42,0]	16,0 [7,0;32,0]	23,0 [10,0;60,0]	0,063
Повышение СОЭ, %	30,6%	25,8%	45,2%	0,043***
СРБ (мг/л), Me [Q25; Q75]	5,85 [1,4;22,5]	5,0 [1,3;17,4]	16,7 [3,2;43,4]	0,020**
Повышение СРБ, %	54,0%	49,6%	67,7%	0,076
ЧБС, Me [Q25; Q75]	4,0 [2,0;6,0]	4,0 [2,0;6,0]	2,0 [2,0;6,0]	0,669
ЧПС, Me [Q25; Q75]	1,0 [0,0;2,0]	0,0 [0,0;2,0]	1,0 [0,0;2,0]	0,577
Псориаз кожи, %	11,5%	13,0%	6,7%	0,341
Увеит, %	29,0%	23,6%	45,2%	0,022***
<b>Функциональный класс, %</b>				
– 1	4,1%	4,3%	3,3%	0,807
– 2	76,4%	78,5%	70,0%	0,335
– 3	18,7%	16,1%	26,7%	0,19
– 4	0,8%	1,1%	0%	0,562
<b>Получаемая терапия, %</b>				
– метотрексат	19,4%	20,4%	16,1%	0,599
– лефлуномид	2,4%	2,2%	3,2%	0,735
– сульфасалазин	25,0%	29,0%	12,9%	0,072
– метилпреднизолон	8,1%	7,5%	9,7%	0,703
– ГИБТ в анамнезе	40,3%	39,8%	41,9%	0,381
– ингибиторы ФНО-α	35,5%	34,4%	38,7%	0,665
<b>Сопутствующие заболевания, %</b>				
– артериальная гипертензия	35,5%	30,1%	51,6%	0,030***
– сахарный диабет	7,3%	4,3%	16,1%	0,028***
– избыток массы тела	47,9%	47,3%	50,0%	0,479
– ожирение	21,2%	18,3%	29,9%	0,16
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD	27,0±4,4	26,67±4,16	27,97±4,98	0,160
Гемоглобин (г/л), M±SD	145,2±16,5	146,4±14,3	141,7±21,9	0,169
Гематокрит (%), M±SD	43,2±4,8	43,4±4,5	42,6±5,8	0,430
Анемия (гемоглобин<130 г/л), %	8,1%	5,4%	16,1%	0,06
Железо сыворотки, M±SD	11,9±7,9	14,16±8,09	9,44±7,62	0,236

Показатель	Все пациенты (n=124)	Тестостерон >12,0 нмоль/л (n=93)	Тестостерон ≤12,0 нмоль/л (n=31)	Статистическая значимость (р)
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,45±0,87	5,36±0,71	5,75±1,19	0,027*
Нарушение гликемии натощак, %	9,7%	4,3%	25,8%	0,000***
Общий холестерин (ммоль/л), M±SD	5,21±1,26	5,1±1,08	5,55±1,66	0,088
Гиперхолестеринемия, %	23,3%	16,3%	43,3%	0,010***
ЛПНП (ммоль/л), M±SD	3,26±1,23	3,15±1,1	3,4±1,45	0,675
Триглицериды (ммоль/л), M±SD	1,56±1,12	1,29±0,82	2,16±1,49	0,065
Гипертриглицеридемия, %	15,4%	11,1%	25,0%	0,364
Мочевая кислота (мкмоль/л), M±SD	337,1±81,5	324,0±67,7	377,0±105,3	0,002*
Гиперурикемия, %	47,8%	41,2%	67,9%	0,014***
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	83,8±20,1	81,7±13,8	90,1±31,8	0,044*
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73), M±SD	105,5±19,6	106,9±15,3	101,0±28,9	0,152

**Примечание:** АС – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; ФНО-α – фактор некроза опухоли а; ИМТ – индекс массы тела; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; \* – статистически значимые межгрупповые различия согласно t-критерию Стьюдента; \*\* – статистически значимые межгрупповые различия согласно U-критерию Манна – Уитни; \*\*\* – статистически значимые межгрупповые различия согласно χ² Пирсона

## Результаты

Частота дефицита тестостерона в исследуемой группе составила 25,0%. При проведении корреляционного анализа между уровнем общего тестостерона и другими количественными выявлены статистически значимые слабые обратные связи между уровнем тестостерона и индексом массы тела (ИМТ), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и концентрацией глюкозы и мочевой кислоты (МК) (табл. 2).

**Таблица 2.** Корреляция количественных показателей с уровнем тестостерона

Показатели	Значение r (статистическая значимость)
Возраст	0,01 (p=0,97)
Длительность АС (лет)	-0,02 (p=0,81)
BASDAI	0,03 (p=0,71)
ASDAS-СРБ	0,01 (p=0,93)
ЧБС	0,03 (p=0,82)
ЧПС	-0,01 (p=0,96)
СОЭ	-0,21 (p=0,021)*
СРБ	-0,15 (p=0,09)
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	-0,20 (p=0,024)*
Гемоглобин (г/л)	0,12 (p=0,2)
Глюкоза (ммоль/л)	-0,25 (p=0,006)*
СКФ (CKD-EPI, мл/мин/1,73)	0,07 (p=0,42)
Мочевая кислота (мкмоль/л)	-0,29 (p=0,001)*
Общий холестерин (ммоль/л)	-0,17 (p=0,074)
ЛПНП (ммоль/л)	-0,04 (p=0,85)
Триглицериды (ммоль/л)	-0,36 (p=0,069)
Железо сыворотки	0,47 (p=0,052)

**Примечание:** АС – анкилозирующий спондилит; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; \* – различия статистически значимы

При сравнении количественных показателей в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона не было выявлено статистически значимой разницы в отношении: длительности АС; стадии заболевания и сакролиэита; показателей, отражающих его активность и наличие внеаксиальных проявлений; показателей, отражающих подвижность отделов позвоночника (ротация в шейном отделе, расстояние «подбородок – грудина», дыхательная экскурсия грудной клетки, блоковые наклоны, тест Шобера); межлодыжечного расстояния, отражающего поражение тазобедренных суставов (данные не представлены в таблице). Не было зарегистрировано более частого применения базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов. Статистически значимых различий в отношении преобладания более тяжелого функционального класса не выявлено.

При дефиците тестостерона отмечена более частая встречаемость увеита (45,2% против 23,6%; p=0,022), артериальной гипертензии (51,6% против 30,1%; p=0,030) и сахарного диабета 2-го типа (16,1% против 4,3%; p=0,028), в то время как избыток массы тела и ожирение встречались сопоставимо часто в обеих группах. При сравнении лабораторных показателей дефицит тестостерона сопровождался более высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) (16,7 [3,2; 43,4] против 5,0 [1,3; 17,4] мг/л; p=0,020), а также большей частотой пациентов с повышенным СОЭ (45,2% против 25,8%; p=0,043). Кроме того, при гипогонадизме отмечен более высокий уровень глюкозы (5,75±1,19 против 5,36±0,71 ммоль/л; p=0,027) и чаще выявлялась гипергликемия натощак (25,8% против 4,3%; p<0,001). Выявлена более частая встречаемость гиперхолестеринемии (43,3% против 16,3%; p=0,010) при гипогонадизме. Дефицит тестостерона сопровождался более высокими показателями МК (377,0±105,3 против 324,0±67,7 мкмоль/л; p=0,002) и частотой гиперурикемии (67,9% против 41,2%; p=0,014). Отдельно следует отметить наличие статистически не значимой тенденции к более частой встречаемости анемии (p=0,06), а также к более высоким показателям общего холестерина (p=0,09) и триглицеридов (p=0,07) при гипогонадизме.

## Обсуждение

В представленном исследовании показано наличие лабораторных признаков гипогонадизма у каждого четвертого пациента с АС, что значительно выше в сравнении с популяционной распространенностью 4–6% [6]. Основными факторами, ассоциированными с повышением частоты гипогонадизма, являются возраст и избыточная масса тела, однако в нашем исследовании по этим двум показателям подгруппы с нормальным и сниженным уровнем тестостерона были сопоставимы.

Взаимосвязь между уровнем андрогенов и некоторыми ревматическими заболеваниями отмечена в исследованиях. Так, гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как ревматоидного артрита (РА) (относительный риск (ОР) – 1,31; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР=1,58; 95% ДИ: 1,28–1,94) [7], в то время как прием андроген-депривационной терапии также был связан с увеличением риска развития РА [8]. Следует отметить, что оба вышеуказанных заболевания характеризуются преобладанием женщин, в то время как для АС такие данные отсутствуют.

В патогенезе ряда ревматических заболеваний важную роль играет повышение синтеза провоспалительных цитокинов, в то время как при гипогонадизме может увеличиваться количество жировой ткани, макрофаги и адипоциты которой также способны продуцировать провоспалительные цитокины. С другой стороны, такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , способны снижать выработку тестостерона, оказывая влияние на ось «гипоталамус – гипофиз – яичко», а также непосредственно в клетках Лейдига за счет угнетения активности ферментов стероидогенеза и активации ароматазы. Кроме того, снижение уровня тестостерона сопровождается активацией врожденного иммунитета, в частности путем аутовоспаления NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [4]. Напротив, терапия тестостероном оказывает ингибирующий эффект на продукцию провоспалительных цитокинов, угнетая экспрессию молекул адгезии и ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  в различных типах клеток [9].

Изучение взаимосвязи снижения уровня тестостерона и развития ИВРЗ представлено описаниями клинических случаев пациентов с тяжелым нелеченным гипогонадизмом [10] и исследованиями сравнительной оценки среднего уровня половых гормонов при разных ИВРЗ и с группой контроля.

Одной из первых таких работ является исследование T.D. Spector и соавт., в котором оценивались уровни общего и свободного тестостерона, а также глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), у пациентов с РА ( $n=87$ ), АС ( $n=48$ ) и группой контроля ( $n=141$ ). По результатам данного исследования, средние уровни всех показателей при АС не отличались от таковых в группе контроля, однако уровень общего тестостерона был статистически значимо больше, чем у пациентов с РА ( $16,9 \pm 4,6$  против  $12,5 \pm 4,7$  нмоль/л;  $p<0,001$ ) [11].

В итальянском исследовании 10 пациентов с АС или псoriатическим артритом ( $n=5/5$ ; средний возраст  $28,7 \pm 8,6$  года) и 20 пациентов сопоставимой по возрасту группы контроля средние уровни гонадотропинов

(лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов) были статистически значимо выше при спондилоартрите, а уровень общего тестостерона – ниже ( $14,2 [9,9; 18,1]$  против  $20,4 [18,1; 22,5]$  нмоль/л;  $p<0,01$ ). После 1 года лечения ингибиторами ФНО- $\alpha$  уровни тестостерона и гонадотропина были сопоставимы с исходными показателями группы контроля [12].

В другом исследовании среди 20 пациентов с АС и 20 человек группы контроля [13] были получены сопоставимые уровни ФСГ, ЛГ, ингибина В и общего тестостерона. Следует отметить, что большинство пациентов в данном исследовании имели низкую и умеренную активность спондилоартраита, что не позволяет перенести эти результаты на пациентов с более высокой активностью.

Еще в одном исследовании среди 35 пациентов с АС (средний возраст  $52,8 \pm 7,1$  года, средний ИМТ  $26,0 [24,5; 32,3]$  кг/м $^2$ ) и 104 человек, сопоставимых по возрасту и ИМТ, из группы контроля уровни общего тестостерона ( $456,0 [364,0; 582,0]$  против  $355,0 [267,0; 459,5]$  нг/дл;  $p=0,01$ ) и ГСПГ ( $44,0 [35,0; 63,0]$  против  $32,0 [22,8; 41,0]$  нмоль/л;  $p<0,0001$ ) были статистически значимо выше при АС, в то время как уровни ЛГ, свободного и биологически доступного тестостерона были сопоставимы [14].

В исследовании II фазы применения филготиниба, в том числе среди пациентов с АС, оценивался уровень половых гормонов и параметров эякулята. Статистически значимых различий на фоне проведения лечения по уровням ФСГ, ЛГ, общего тестостерона и ингибина В получено не было [15].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимых различий в отношении активности, рентгенологической стадии и внеаксиальных проявлений АС, а также функционального класса в подгруппах с нормальным и сниженным уровнем тестостерона, хотя пациенты с андрогенодефицитом имели более высокие показатели СРБ и СОЭ. Наличие более высоких показателей маркеров воспалительной активности может быть обусловлено ингибирующим влиянием ФНО- $\alpha$ , который часто увеличен при повышенных показателях СОЭ и СРБ [16], однако его определение в рамках данной работы не проводилось. Важно отметить наличие статистически значимой межгрупповой разницы по уровню СРБ, в то время как индекс ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) не имел статистически значимых межгрупповых различий. Это может говорить о том, что пациенты со сниженным уровнем тестостерона имели меньшие значения других математических составляющих данного индекса. Интересно, что в данном исследовании не было выявлено межгрупповой разницы в отношении ИМТ, встречаемости ожирения, поскольку в нашем предыдущем исследовании со схожим дизайном среди 170 пациентов с РА, 24,1% из которых имели сниженный уровень общего тестостерона, были выявлены статистически значимые различия в средних показателях ИМТ ( $29,3 \pm 5,6$  против  $26,3 \pm 4,0$  кг/м $^2$ ;  $p<0,001$ ), уровнях глюкозы крови натощак ( $6,95 \pm 7,85$  против  $5,42 \pm 1,13$  ммоль/л;  $p=0,034$ ) и МК ( $354,6 \pm 110,7$  против  $317,5 \pm 84,8$  мкмоль/л;  $p=0,03$ ), а также распространенности ожирения (41,6% против 15,7%;  $p=0,001$ ) [17].

Ожирение является фактором риска снижения уровня тестостерона, а дефицит тестостерона сопровождается более высоким уровнем МК и общего холестерина [18,

19]. Следует отметить, что в нашем исследовании большая часть пациентов не страдала ожирением, хотя и имела избыточную массу тела. Одним из путей уточнения первичности взаимовлияния тестостерона и избытка массы тела при АС может быть проведение проспективного исследования с назначением тестостерон-заместительной терапии и динамической оценки ИМТ, объема талии, показателей углеводного и пуринового обменов, а также активности АС.

По результатам нашего исследования, снижение тестостерона ассоциировалось с большей частотой увеита. В настоящий момент в литературе отсутствуют исследования о взаимосвязи уровня тестостерона и патогенеза увеита. Возможным объяснением может быть регулирующее влияние тестостерона на иммунные клетки, участвующие в патогенезе увеита, а также потенциально более высокие уровни провоспалительных цитокинов в группе со сниженным уровнем тестостерона, однако их изучение в рамках настоящего исследования не проводилось. Полученные различия требуют дальнейшего изучения.

Мы не проводили оценку клинической картины гипогонадизма, так как наиболее часто используемый для скрининга симптомов опросник AMS (Aging Males' Symptoms) по результатам предшествующих исследований показал низкую специфичность, что, вероятно, связано с наличием хронического воспалительного поражения суставов, которое может влиять как на сексуальные аспекты, так и на результаты соматических и психологических вопросов в AMS [20].

Кроме того, в нашем исследовании мы не определяли уровень ГСПГ и гонадотропинов, что планируется сделать последующих этапах работы. Не определялся и уровень тиреотропного гормона и пролактина, при повышении

которых также могут появляться лабораторные и клинические признаки гипогонадизма.

### Заключение

В представленной выборке выявлена высокая частота гипогонадизма. Уровень тестостерона и наличие гипогонадизма не были связаны со стадией и активностью АС, однако дефицит тестостерона сопровождался большей частотой увеита, более высокими показателями лабораторной активности АС и частой встречаемостью сопутствующих метаболических нарушений. Необходимы дальнейшие исследования, оценивающие влияние тестостерон-заместительной терапии на метаболические показатели и активность АС.

*Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии» (№ 125020501435-8).*

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдес ШФ, Ребров АП, Дубинина ТВ, Бадокин ВВ, Бочкова АГ, Бугрова ОВ, и др. Спондилоартриты: современная терминология и определения. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):84-88. [Erdes SF, Rebrov AP, Dubinina TV, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, et al. Spondyloarthritis: Modern terminology and definitions. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):84-88 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000208]
2. Ивахненко ОИ, Дубинина ТВ, Коротаева ТВ, Лила АМ. Клинико-экономическая оценка применения генно-инженерных биологических препаратов и таргетных синтетических препаратов при анкилозирующем спондилите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2022;16(4):46-56. [Ivakhnenko OI, Dubinina TV, Kortava TV, Lila AM. Clinical and economic evaluation of the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs and targeted synthetic antirheumatic drugs for ankylosing spondylitis in context of the Russian healthcare system. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):46-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-46-56]
3. Perez-Garcia LF, Te Winkel B, Carrizales JP, Bramer W, Vorstenbosch S, van Puijenbroek E, et al. Sexual function and reproduction can be impaired in men with rheumatic diseases: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3):557-573. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.02.002
4. Паневин ТС, Роживанов РВ, Насонов ЕЛ. Синдром гипогонадизма у мужчин с воспалительными заболеваниями суставов. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):429-443. [Panevin TS, Rozhivanov RV, Nasonov EL. Hypogonadism syndrome in men with inflammatory joint diseases: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):429-433 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.2 02199
5. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Роживанов РВ, Камалов АА, Мкртумян АМ, и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(4):496-507. [Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kamalov AA, Mkrtumyan AM, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(4):496-507 (In Russ.)]. doi: 10.14341/oemet12817
6. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, et al.; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: Results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2513
7. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, Urban RJ, Sharma G, Sheffield-Moore M, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016;35(12):2983-2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x
8. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, Choueiri TK, Hu JC, Hoffman KE, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):386-391. doi: 10.1093/annonc/mdx744
9. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3313-3318. doi: 10.1210/jc.2003-031069
10. Jiménez-Balderas FJ, Tápiá-Serrano R, Fonseca ME, Arellano J, Beltrán A, Yáñez P, et al. High frequency of association of rheumatic/autoimmune diseases and untreated male hypogonadism with severe testicular dysfunction. *Arthritis Res*. 2001;3(6):362-367. doi: 10.1186/ar328

11. Spector TD, Ollier W, Perry LA, Silman AJ, Thompson PW, Edwards A. Free and serum testosterone levels in 276 males: A comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol.* 1989;8(1):37-41. doi: 10.1007/BF02031066
12. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014;101(2):359-365. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.048
13. Almeida BP, Saad CG, Souza FH, Moraes JC, Nukumizu LA, Viana VS, et al. Testicular Sertoli cell function in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32(7):1075-1079. doi: 10.1007/s10067-013-2215-5
14. Nisihara R, Heil Junior LJ, Fagundes FG, Sobreiro B, Campos APB, Simioni J, et al. Erectile dysfunction, testosterone levels and disease activity in ankylosing spondylitis patients. *Urology.* 2021;153:210-214. doi: 10.1016/j.urology.2021.01.008
15. Reinisch W, Hellstrom W, Dolhain RJEM, Sikka S, Westhovens R, Mehta R, et al. Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: Results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1049-1058. doi: 10.1136/ard-2023-224017
16. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Pizzorni C, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:391-400. doi: 10.1196/annals.1351.037
17. Паневин Т.С., Роживанов РВ, Зоткин ЕГ, Диатроптов МЕ, Глухова СИ, Самаркина ЕЮ. Клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. *Проблемы эндокринологии.* 2024;70(3):98-104. [Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, Diatropov ME, Glukhova SI, Samarkina EYu. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in men depending on testosterone levels. *Problems of Endocrinology.* 2024;70(3):98-104 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl13373
18. Corona G, Mannucci E, Forti G, Maggi M. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: A pathological link supporting cardiovascular diseases. *Int J Androl.* 2009;32(6):587-598. doi: 10.1111/j.1365-2605.2008.00951.x
19. Han Y, Zhang Y, Cao Y, Yin Y, Han X, Di H, et al. Exploration of the association between serum uric acid and testosterone in adult males: NHANES 2011–2016. *Transl Androl Urol.* 2021;10(1):272-282. doi: 10.21037/tau-20-1114
20. Кондрашов АА, Шостак НА. Композиционный состав тела у больных ревматоидным артритом мужского пола с учетом андрогенного статуса. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(6):700-707 [Kondrashov A.A., Shostak N.A. Composition of the body in male patients with rheumatoid arthritis with account of androgenic status. *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(6):700-707 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-700-707

**Паневин Т.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

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

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

**Роживанов Р.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5386-4289>

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

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

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

**Самаркина Е.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7501-9185>

# Аксиальный спондилоартрит у мужчин и женщин

**Е.В. Ильиных, Т.В. Дубинина, А.О. Саблина, Е.М. Агафонова, К.В. Сахарова,  
А.Б. Дёмина, И.А. Андрианова, С.И. Глухова, Ш.Ф. Эрдес**

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow,  
Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Ильиных  
Екатерина Валериевна,  
[kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)  
**Contacts:**  
Ekaterina Ilinykh,  
[kater1104@yahoo.com](mailto:kater1104@yahoo.com)

Поступила 21.03.2025  
Принята 16.09.2025

Работы последних десятилетий изменили представление о том, что аксиальный спондилоартрит (аксСпА) является исключительно «мужской» болезнью. Однако в настоящее время при решении вопроса о дальнейшей тактике терапии половые различия в течении заболевания и ответе на лечение не учитываются.

**Цель** исследования – изучить половые различия в показателях активности заболевания у пациентов с аксиальным спондилоартритом.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 108 пациентов, которые удовлетворяли критериям аксСпА 2009 г., разработанным ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society), или модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (AC) 1984 г. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $35,4 \pm 10,8$  года; большинство пациентов были мужчинами ( $n=62 - 57,4\%$ ). Критериям AC соответствовали 67,2% женщин и 88,5% мужчин. Остальным пациентам был диагностирован нерентгенологический аксСпА.

**Результаты и обсуждение.** Длительность заболевания у пациентов разного пола статистически значимо не различалась ( $p=0,3$ ), ее медиана составляла 60,0 [24,0; 96,0] мес. у мужчин и 42,0 [21,8; 84,0] мес. у женщин. HLA-B27 обнаружен у 36 (78,3%) женщин и у 55 (88,7%) мужчин. У женщин чаще ( $p=0,048$ ), чем у мужчин, диагностировали артрит (в 37 (80,4%) и 39 (62,9%) случаях соответственно), а также дактилит (в 15 (32,6%) и 8 (12,9%) случаях соответственно;  $p=0,01$ ). По частоте других клинических проявлений аксСпА различий между мужчинами и женщинами не выявлено. Также не обнаружено различий по индексам BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) и по всем доменам индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index). У мужчин уровень С-реактивного белка был статистически значимо выше, чем у женщин ( $p=0,03$ ). При этом активность заболевания по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), а также показатели оценки боли и общей оценки самочувствия по числовой рейтинговой шкале у женщин исследуемой группы были выше, чем у мужчин. Среднее значение тревоги по HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) у женщин также было выше ( $p=0,01$ ), чем у мужчин; его медиана составляла 9,0 [6,0; 10,0] и 5,0 [2,0; 8,0] соответственно. Оценка депрессии по HADS между группами статистически значимо не различалась ( $p=0,3$ ); медиана составила 5,5 [3,0; 6,0] и 3 [1,0; 5,6] соответственно.

**Выводы.** Выявленная клиническая гетерогенность проявлений аксСпА у мужчин и женщин, особенности в оценке боли пациентами разного пола позволяют утверждать, что пол оказывает влияние на интерпретацию активности заболевания. Необходимы дальнейшие исследования, посвященные изучению половых различий у пациентов с аксСпА для оптимизации подходов к лечению и оценке его эффективности.

**Ключевые слова:** аксиальный спондилоартрит, анкилозирующий спондилит, активность, BASDAI, ASDAS-CRP, мужской пол, женский пол

**Для цитирования:** Ильиных ЕВ, Дубинина ТВ, Саблина АО, Агафонова ЕМ, Сахарова КВ, Дёмина АБ, Андрианова ИА, Глухова СИ, Эрдес ШФ. Аксиальный спондилоартрит у мужчин и женщин. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):490–495.

## AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN MEN AND WOMEN

**Ekaterina V. Ilinykh, Tatiana V. Dubinina, Anastasiya O. Sablina, Ekaterina M. Agafonova, Ksenia V. Sakharova, Anastasiya B. Demina, Irina A. Andrianova, Svetlana I. Glukhova, Shandor F. Erdes**

The work of recent decades has changed the idea that axial spondylitis (axSpA) is an exclusively “male” disease. However, at present, when deciding on further treatment tactics, gender differences in the course of the disease and response to treatment are not taken into account.

**The aim** – to study gender differences in disease activity indices in patients with axial spondylitis.

**Material and methods.** The study included 108 patients who met the 2009 ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) criteria for axSpA or the modified New York criteria for ankylosing spondylitis (AS) of 1984. The mean age of patients at inclusion in the study was  $35.4 \pm 10.8$  years, most of them were men – 62 (57.4%). The AS criteria were met by 67.2% of women and 88.5% of men. The remaining patients were diagnosed with non-radiographic axSpA.

**Results and discussion.** The duration of the disease did not differ between patients of different sexes ( $p=0.3$ ): 60.0 [24.0; 96.0] months in men and 42.0 [21.8; 84.0] months in women. HLA-B27 antigen positivity was detected in 36 (78.3%) women and 55 (88.7%) men. Women were more often ( $p=0.048$ ) diagnosed with arthritis than men: 37 (80.4%) and 39 (62.9%), as well as dactylitis ( $p=0.01$ ): 15 (32.6%) and 8 (12.9%), respectively. No differences were found between men and women in the frequency of other extraskeletal and extraaxial manifestations of axSpA. Also, no differences were found in the BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) indices and in all domains of the BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) index. In men, the C-reactive protein level was significantly higher than in women ( $p=0.03$ ). At the same time, the disease activity according to the BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) index, as well as the patient’s pain assessment indicators, global assessment of general well-being according to the numeric rating scale in women of the study group were higher than in men. The average anxiety value according to the HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) scale was higher in women ( $p=0.01$ ) than in men – 9.0 [6.0; 10.0] and 5.0 [2.0; 8.0], respectively. The average depression value according to the HADS scale did not differ between the groups ( $p=0.3$ ): 5.5 [3.0; 6.0] and 3 [1.0; 5.6], respectively.

**Conclusions.** The revealed clinical heterogeneity of axSpA manifestations in men and women, the peculiarities in pain assessment by patients of different genders, allow us to state that gender influences the interpretation of disease activity. Further studies are needed to study gender differences in patients with axSpA to optimize treatment approaches and assess its effectiveness.

**Key words:** axial spondyloarthritis, ankylosing spondylitis, activity, BASDAI, ASDAS-CRP, male, female

**For citation:** Ilinykh EV, Dubinina TV, Sablina AO, Agafonova EM, Sakharova KV, Demina AB, Andrianova IA, Glukhova SI, Erdes SF. Axial spondyloarthritis in men and women. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):490–495 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-490-495

На протяжении длительного времени женщины рассматривались как более «сложные» и дорогостоящие участники клинических исследований. Мнение о том, как про текает любая болезнь, складывалось исключительно из данных, полученных на мужских популяциях [1]. Лишь с середины прошлого столетия медицинским сообществом была признана необходимость включения женщин в клинические наблюдения. Это способствовало появлению данных об особенностях течения заболеваний и нюансах терапии пациентов обоего пола.

По современным представлениям, в группу аксиальных спондилоартритов (аксСпА) входят нерентгенологический аксСпА (нр-аксСпА) и анкилозирующий спондилит (АС) [2]. Предполагается, что с течением времени у пациентов с нр-аксСпА развивается АС [3]. Работы последних десятилетий изменили представление о том, что аксСпА является исключительно «мужской» патологией [4]. При этом, если среди пациентов с АС по-прежнему преобладают мужчины, то среди тех, кому поставлен диагноз нр-аксСпА, – женщины [5]. В московской когорте КоРСАр (Когорта Раннего СпондилоАртрита) количественно больных обоего пола также оказалось практически одинаковым [6].

Наряду с прогрессивно нарастающим числом исследований, посвященных изучению методов диагностики и терапии аксСпА, появились данные, которые продемонстрировали, что мужчины с аксСпА чаще являются носителями HLA-B27 [7, 8]. Как у мужчин, так и у женщин прослежена взаимосвязь между наличием HLA-B27 и более ранним дебютом заболевания. При нр-аксСпА у 50,4% женщин диагноз устанавливается только на основании выявления HLA-B27 и клинических проявлений СпА, без признаков сакроилеита (СИ) по данным МРТ и рентгенографии. Для мужчин этот показатель был более низким – 32%. Достоверный рентгенологический СИ и активное воспаление по данным МРТ у пациентов мужского пола обнаруживаются чаще [9, 10]. Через 15 лет от дебюта заболевания IV стадии СИ достигают 12% мужчин и только 2% женщин. Через 30 лет от начала болезни эти значения составляют 40% и 18% соответственно [11, 12]. У мужчин наблюдается более выраженное прогрессирование спондилита, оцениваемое с помощью модифицированного индекса изменений в позвоночнике при АС (mSASSS, modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score) и Батского рентгенологического индекса АС (BASRI, Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index) [13], а также более высокая частота коксита [14]. Медленное и редкое формирование синдромофитов у женщин предположительно связано с влиянием эстрогенов на костное ремоделирование.

Клинические проявления аксСпА также имеют особенности в зависимости от пола. По данным большинства исследований, у женщин чаще развиваются периферический артрит, энзезит, дактилит, у мужчин – увеит [15–17]. Количество мужчин, страдающих сильной болью, в среднем

снижается с 29% на первом году болезни до 14% при длительности заболевания более 40 лет. У женщин динамика обратная – 31 и 42% соответственно [18]. Пациентки отмечают наличие более выраженных функциональных ограничений и негативное влияние заболевания на возможность работать и заниматься повседневными делами, чаще страдают фибромиалгией [19]. По данным ряда исследований, более высокие значения индекса BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) свойственны лицам мужского пола [8]. Для женщин с аксСпА характерна высокая активность заболевания по индексам BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), но при этом уровень С-реактивного белка (СРБ) у них более низкий, чем у мужчин [7, 20, 21].

Необходимо подчеркнуть, что внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), а также создание концепции «лечение до достижения цели» способствовало увеличению количества пациентов с ремиссией аксСпА. В то же время была выявлена особая категория «труднолечимых» пациентов, которые реже достигают ремиссии, в связи с чем им чаще меняют ГИБП. Поданным ряда исследований, худший ответ на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) с частым переключением между ГИБП в большей степени свойственен женскому полу [19, 22].

В настоящее время в рутинной клинической практике при оценке индексов активности аксСпА с целью принятия решения о дальнейшей тактике терапии особенности течения болезни в зависимости от пола не учитываются.

**Цель** исследования – изучить половые различия в показателях активности аксиальных спондилоартритов.

## Материалы и методы

Было включено 108 пациентов, которые удовлетворяли критериям аксиального спондилоартрита (аксСпА) ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г. [23] или модифицированным Нью-Йоркским критериям анкилозирующего спондилита (АС) 1984 г. [24]. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил  $35,4 \pm 10,8$  года, большинство из них были мужчины ( $n=62 - 57,4\%$ ). Критериям АС соответствовали 67,2% женщин и 88,5% мужчин. Остальным пациентам был диагностирован нр-аксСпА.

Всем пациентам было проведено клиническое (сбор анамнеза, анкетирование, осмотр), лабораторное (определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), HLA-B27, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи) и инструментальное (магнитно-резонансная томография (МРТ), рентгенография) обследование. Оценка

клинической активности и функционального статуса выполнялась согласно общепринятым рекомендациям с использованием индексов, рекомендованных ASAS [25]. Для определения активности заболевания применяли индексы BASDAI и ASDAS. Функциональный статус оценивался по индексам BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и BASMI. Для подсчета болезненных энтеzисов использовался индекс MASES (Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [26].

Для выявления состояний тревоги и депрессии применялась госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [27, 28]. Проводился отдельный подсчет баллов по вопросам, оценивающим уровень тревоги (HADS-A, HADS – Anxiety) и депрессии (HADS-D, HADS – Depression). Для интерпретации результатов использовался суммарный показатель по каждой шкале. Нормальным считался результат от 0 до 7 баллов; субклинически выраженная тревога/депрессия определялась при значениях от 8 до 10 баллов; оценка от 11 баллов и выше считалась показателем клинически выраженных симптомов депрессии или тревоги.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США) в среде Windows с использованием общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам использовался U-тест Манна – Уитни, для анализа взаимосвязи между двумя качественными показателями – критерий  $\chi^2$  Пирсона, для выявления связи между переменными – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD, standard deviation) либо медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиляй.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие.

## Результаты

Длительность заболевания не различалась между пациентами разного пола ( $p=0,3$ ), ее медиана составляла 60,0 [24,0; 96,0] мес. у мужчин и 42,0 [21,8; 84,0] мес. – у женщин. HLA-B27 обнаружен у 36 (78,3%) женщин и у 55 (88,7%) мужчин. У женщин чаще, чем у мужчин, диагностировали артрит (в 37 (80,4%) и 39 (62,9%) случаях соответственно;  $p=0,048$ ), а также дактилит (в 15 (32,6%) и 8 (12,9%) случаях соответственно;  $p=0,01$ ). Частота других клинических проявлений аксиального спондилопатита у них не различалась (табл. 1).

**Таблица 1.** Клинические проявления аксиальных спондилопатитов у мужчин и женщин,  $n$  (%)

Проявление	Женщины	Мужчины	$p$
Артрит	37 (80,4)	39 (62,9)	<b>0,048</b>
Энтеzит	41 (89,1)	47 (75,8)	0,07
Дактилит	15 (32,6)	8 (12,9)	<b>0,01</b>
Увеит	6 (13,0)	12 (19,4)	0,4
Псориаз	1 (2,2)	3 (4,8)	0,5
Воспалительное заболевание кишечника	4 (8,7)	3 (4,8)	0,4

**Таблица 2.** Сравнение женщин и мужчин по индексам BASFI, MASES и доменам индекса BASMI, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметр	Женщины	Мужчины	$p$
BASFI	1,3 [0,4; 6,4]	1,9 [0,2; 4,7]	> 0,05
MASES	1,0 [0,0; 4,0]	1,0 [0,0; 3,8]	> 0,05
Боковое сгибание в поясничном отделе позвоночника, см	14,0 [10,0; 17,0]	12,0 [10,0; 15,0]	> 0,05
Расстояние от козелка до стены, см	12,0 [11,0; 13,0]	12,0 [11,0; 13,0]	> 0,05
Модифицированный тест Шобера, см	4,0 [3,0; 5,0]	3,5 [3,0; 4,0]	> 0,05
Максимальное расстояние между медиальными лодыжками, см	90,0 [80,0; 106,0]	90,0 [60,0; 82,0]	> 0,05
Ротация в шейном отделе позвоночника, градусы	70,0 [61,0; 85,0]	75,0 [60,0; 82,0]	> 0,05

**Примечание:** BASMI – Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; MASES – Maastrich Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

**Таблица 3.** Параметры активности аксиального спондилопатита у женщин и мужчин, Me [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	Женщины	Мужчины	$p$
ASDAS	2,4 [1,7; 3,6]	2,2 [1,4; 3,1]	0,6
Оценка боли, ЧРШ	5,5 [4,0; 7,0]	4,0 [1,8; 7,0]	<b>0,01</b>
Ночная боль в позвоночнике, ЧРШ	6,0 [3,0; 7,3]	3,0 [1,0; 5,0]	0,10
Боль в позвоночнике в течение дня, ЧРШ	5,0 [3,3; 6,0]	4,0 [1,0; 6,0]	<b>0,04</b>
Общая оценка самочувствия, ЧРШ	5,0 [4,0; 7,0]	4,0 [3,0; 5,8]	<b>0,002</b>
С-реактивный белок, мг/л	2,7 [0,8; 5,4]	4,6 [1,2; 10,0]	<b>0,03</b>
BASDAI	5,3 [3,8; 6,7]	3,9 [2,9; 5,7]	<b>0,02</b>
Утомляемость, ЧРШ	6,0 [3,0; 7,2]	4,2 [3,0; 7,0]	0,08
Боль в спине, ЧРШ	6,5 [4,0; 8,0]	5,0 [3,0; 7,0]	<b>0,02</b>
Боль в суставах, ЧРШ	3,0 [1,0; 6,0]	3,0 [0,0; 0,5]	0,14
Боль в энтеzисах, ЧРШ	4,0 [2,0; 7,0]	3,0 [1,0; 5,0]	<b>0,03</b>
Выраженность утренней скованности, ЧРШ	5,0 [3,0; 8,0]	4,0 [2,0; 7,0]	0,13
Длительность утренней скованности, ЧРШ	4,0 [1,0; 6,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,72

**Примечание:** ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ASDAS – Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score

Также не было обнаружено различий по индексам BASFI, MASES и по всем доменам индекса BASMI (табл. 2).

У мужчин определялся более высокий уровень СРБ ( $p < 0,05$ ). При этом индекс BASDAI, оценка боли, боли в позвоночнике в течение дня, общая оценка самочувствия у женщин исследуемой группы были выше (табл. 3).

По данным опросника HADS-A, у женщин оценка тревоги была выше, чем у мужчин; ее медиана составляла 9,0 [6,0; 10,0] и 5,0 [2,0; 8,0] ( $p=0,01$ ). Результаты оценки депрессии (по HADS-D) между группами статистически значимо не различались: 5,5 [3,0; 6,0] и 3,0 [1,0; 5,6] соответственно ( $p=0,3$ ).

## Обсуждение

Согласно различным рекомендациям, одним из критериев для назначения ГИБП или тсБПВП является высокая активность аксСпА по индексам BASDAI или ASDAS [29–33]. Индекс BASDAI основан на субъективной оценке пациентом своего состояния: восприятии усталости, боли в позвоночнике, суставах и энзезисах, длительности и выраженности утренней скованности [34]. Среди доменов ASDAS есть объективный параметр – уровень СРБ или, как альтернативный вариант при невозможности определения значений СРБ, СОЭ (ASDAS-СОЭ). Ожидаемо, что ASDAS более объективен в оценке активности аксСпА поскольку включает в себя маркеры воспаления, в нем устраниены показатели, характерные для центральной сенситизации и фибромиалгии [35]. Тем не менее, 3 вопроса из индекса BASDAI (оценка боли в спине, суставах и длительности утренней скованности), включенные в ASDAS, могут существенно завышать его окончательное значение даже при низком уровне СРБ. Результаты проведенного исследования это подтверждают. Так, по индексу ASDAS пациенты обоего пола не различались, хотя уровень СРБ был статистически значимо выше у мужчин. Активность заболевания по индексу BASDAI, в основном за счет более выраженной боли в спине и в энзезисах, боли в позвоночнике в течение дня, общей оценки самочувствия у женщин, были выше, чем у мужчин. Наши данные совпадают с результатами ранее опубликованных работ [15, 20].

Следует отметить, что такие факторы, как фибромиалгия, центральная сенситизация, нейропатическая боль,ственные больше пациентам женского пола, могут влиять на результаты оценки активности аксСпА, приводя к поиску других вариантов терапии, ненужному переключению ГИБП [36, 37]. В рамках нашего исследования верификация фибромиалгии и сравнение частоты этого заболевания у пациентов обоего пола не проводились.

Отсутствие сведений о частоте фибромиалгии стало ограничением и в исследовании, проведенном в Корее. Перед исследователями была поставлена цель: определить половые различия в показателях активности аксСпА, используя данные реестра Корейского колледжа ревматологии (KOBIO, KOrean College of Rheumatology BIOlogics and targeted therapy registry) на исходном уровне и через год после начала применения иФНО- $\alpha$ . Всего было включено 1753 пациента с аксСпА, 76,6% из которых были мужчинами. На исходном уровне средние значения BASDAI и ASDAS всех пациентов соответствовали высокой активности аксСпА: 5,98 и 3,6 соответственно. Исходные показатели и изменения BASDAI через год после начала терапии были независимо связаны с полом ( $p=0,011$ ), в то время как ASDAS такую зависимость не показал ( $p=0,235$ ). После года лечения иФНО- $\alpha$  у пациентов мужского пола улучшение по BASDAI было более значимым, в то время как динамика значений ASDAS не показала существенной разницы между полами после корректировки на другие базовые характеристики. Такие результаты позволили сделать вывод, что эффект лечения может интерпретироваться по-разному у мужчин и женщин в зависимости от используемого индекса активности заболевания, при этом ASDAS является более надежным методом, на который меньше влияет пол пациента [38].

Конкретные причины различий в активности аксСпА между мужчинами и женщинами в настоящее время до конца не изучены. Во-первых, есть разница в чувст-

вительности к боли: женщины обычно указывают на более высокий уровень интенсивности боли, чем мужчины, и это касается не только скелетно-мышечных заболеваний [39]. Во-вторых, различия в клинических проявлениях между полами могли повлиять на активность заболевания и ее оценку. По данным целого ряда исследований, у пациенток с аксСпА наблюдается более высокая частота периферического артрита и энзезитов [7, 15, 17]. В рамках нашего исследования у женщин также чаще диагностировали артрит и дактилит; по частоте энзезита пациенты обеих групп не различались. Необходимо отметить, что и у женщин, страдающих псoriатическим артритом (ПсА), отмечались статистически значимо более интенсивные боли в суставах по визуальной аналоговой шкале (в среднем  $51,5\pm22,80$  мм), чем у мужчин ( $48,5\pm22,6$  мм;  $p=0,043$ ) с ПсА. Так же, как и в нашей работе, индекс BASDAI у пациентов с ПсА был выше ( $2,70\pm2,83$ ), чем у пациенток ( $1,80\pm2,78$ ;  $p<0,001$ ) [40].

Существенную роль в различиях между BASDAI и ASDAS при оценке активности аксСпА может вносить «вес» каждого вопроса в общем счете индекса. В индексе BASDAI «вес» вопросов одинаков – 20%, тогда как в ASDAS «вклад» периферического артрита составляет 10,4%, утренней скованности – 8,3%, а уровня боли в спине и СРБ – 17,3 и 48,3% соответственно. Несмотря на то, что оба индекса ориентированы преимущественно на аксиальные формы заболевания, наличие в индексе BASDAI большего количества вопросов, связанных с периферическими симптомами (периферический артрит, энзезиты), может способствовать завышению результата оценки активности заболевания у женщин, имеющих более высокую частоту таких изменений [41].

## Выводы

Накоплены веские доказательства того, что не только генетика, но и пол влияет на клинические проявления и течение аксСпА. Проведенное исследование подтверждает, что при оценке активности заболевания необходимо учитывать половые различия. Специфика восприятия боли, наличие особенностей в ее характере и патогенезе у мужчин и женщин с аксСпА делает актуальными дальнейшие исследования по изучению половых различий с целью правильной интерпретации активности заболевания и эффектов лекарственных препаратов.

*Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы РК 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».*

## Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu KA, Mager NA. Women's involvement in clinical trials: Historical perspective and future implications. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(1):708. doi: 10.18549/PharmPract.2016.01.708
2. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375-380. doi: 10.1097/bor.0b013e32833ac5cc.0
3. Эрдес ШФ, Румянцева ДГ, Смирнов АВ. Оценка прогрессирования аксиального спондилоартрита на ранних стадиях болезни в реальной клинической практике: возможности использования суммарного счета рентгенологического сакро-илеита. *Научно-практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-465. [Erdes ShF, Rumyantseva DG, Smirnov AV. Evaluation of the progression of axial spondyloarthritis in the early stages of the disease in real clinical practice: The possibilities of using the summary score of radiographic sacroiliitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):461-465 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-461-465]
4. Baumberger H, Khan MS. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: Data from the Swiss Ankylosing Spondylitis Society (SVMB). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:929. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3961
5. Sieper J, van der Heijde D. Review nonradiographic axial spondyloarthritis: New definition of an old disease? *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):543-551. doi: 10.1002/art.37803
6. Эрдес ШФ, Дубинина ТВ, Румянцева ОА, Дёмина АБ, Губарь ЕЕ, Румянцева ДГ. Эволюция аксиального спондилоартрита за 12 месяцев наблюдения когорты KoPCaP. *Научно-практическая ревматология = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Прил 1):55-59 [Erdes ShF, Dubinina TV, Rumyantseva OA, Dyomina AB, Gubar EE, Rumyantseva DG. The evolution of axial spondyloarthritis during 12-month follow-up study of a CoRSaR cohort. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl 1):55-59 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-55-59
7. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claude-pierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: Results from a prospective multicenter French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1482-1489. doi: 10.1002/acr.22001
8. Cunha RN, Vieira-Sousa E, Khmelinskii N, Ávila-Ribeiro P, Couto M, Seixas MI, et al. Sex differences in axial spondyloarthritis: Data from a Portuguese spondyloarthritis cohort. *ARP Rheumatol*. 2022;1(1):42-48.
9. Cortes A, Maksymowich WP, Wordsworth BP, Inman RD, Danoy P, Rahman P, et al.; Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1387-1393. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204835
10. Rusman T, John MB, van der Weijden MAC, Boden BJH, van der Bijl CMA, Bruijnen STG, et al. Presence of active MRI lesions in patients suspected of non-radiographic axial spondyloarthritis with high disease activity and chance at conversion after a 6-month follow-up period. *Clin Rheumatol*. 2020;39(5):1521-1529. doi: 10.1007/s10067-019-04885-8
11. Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, Learch TJ, Davis JC Jr, Reveille JD, et al. Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):859-866. doi: 10.1002/art.24585
12. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weissman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):633-638. doi: 10.1136/ard.2006.060293
13. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondyloarthritis: Results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727. doi: 10.1002/art.24483
14. Cansu DU, Çalışır C, Savaş Yavaş U, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(4):557-562. doi: 10.1007/s10067-010-1665-2
15. Mease PJ, McLean RR, Dube B, Liu M, Rebello S, Glynn M, et al. Comparison of men and women with axial spondyloarthritis in the US-based Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2021;48(10):1528-1536. doi: 10.3899/jrheum.201549
16. Almousa S, Alshamaa N, Wannous H, Khder K, Qasem H. Gender-related differences in axial spondyloarthritis (axSpA) patients. *Egypt Rheumatol*. 2023;45(1):13-16. doi: 10.1016/j.ejr.2022.08.003
17. Landi M, Maldonado-Ficco H, Perez-Alamino R, Maldonado-Cocco JA, Citera G, Arturi P, et al.; RESPONDIA Group. Fundación Reumatólogica Argentina "Dr. Osvaldo García Morteo. Gender differences among patients with primary ankylosing spondylitis and spondylitis associated with psoriasis and inflammatory bowel disease in an Iberoamerican Spondyloarthritis Cohort. *Medicina (Baltimore)*. 2016;95(51):e5652. doi: 10.1097/MED.00000000000005652
18. Feldtkeller E, Bruckel J, Khan MA. Scientific contributions of ankylosing spondylitis patient advocacy groups. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(4):239-247. doi: 10.1097/00002281-200007000-00002
19. Di Giuseppe D, Lindström U, Aaltonen K, Relas H, Provan S, Gudbjornsson B, et al. The occurrence of multiple treatment switches in axial spondyloarthritis. Results from five Nordic rheumatology registries. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(9):3647-3656. doi: 10.1093/rheumatology/keab946
20. Benavent D, Capelusnik D, Ramiro S, Molto A, López-Medina C, Dougados M, et al. Does gender influence outcome measures similarly in patients with spondyloarthritis? Results from the ASAS-perSpA study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002514. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002514
21. Webers C, Essers I, Ramiro S, Stolwijk C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Gender-attributable differences in outcome of ankylosing spondylitis: Long-term results from the Outcome in Ankylosing Spondylitis International Study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):419-428. doi: 10.1093/rheumatology/kev340
22. Fakih O, Desmarests M, Martin B, Prati C, Monnet E, Verhoeven F, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: Results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023;9(4):e003461. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003461
23. Rusman T, van Vollenhoven RF, van der Horst-Bruinsma IE. Gender differences in axial spondyloarthritis: Women are not so lucky. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(6):35. doi: 10.1007/s11926-018-0744-2
24. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-368. doi: 10.1002/art.1780270401
25. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(Suppl 2):ii1-ii44. doi: 10.1136/ard.2008.104018
26. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-3
27. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

28. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3
29. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):19-34. doi: 10.1136/ard-2022-223296
30. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al. 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(10):1285-1299. doi: 10.1002/acr.24025
31. Seo MR, Yeo J, Park JW, Lee YA, Lee JH, Kang EH, et al. Korean treatment recommendations for patients with axial spondyloarthritis. *J Rheum Dis.* 2023;30(3):151-169. doi: 10.4078/jrd.2023.0025
32. Tam LS, Wei JC, Aggarwal A, Baek HJ, Cheung PP, Chiowchan-wisawakit P, et al. 2018 APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(3):340-356. doi: 10.1111/1756-185X.13510
33. Wendling D, Hecquet S, Fogel O, Letarouilly JG, Verhoeven F, Pham T, et al. 2022 French Society for Rheumatology (SFR) recommendations on the everyday management of patients with spondyloarthritis, including psoriatic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2022;89(3):105344. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105344
34. Machado P, Landewe R. Spondyloarthritis: Is it time to replace BASDAI with ASDAS? *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(7):388-390. doi: 10.1038/nrrheum.2013.93
35. Pedersen SJ, Sørensen IJ, Garnero P, Johansen JS, Madsen OR, Tvede N, et al. ASDAS, BASDAI and different treatment responses and their relation to biomarkers of inflammation, cartilage and bone turnover in patients with axial spondyloarthritis treated with TNF $\alpha$  inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(8):1375-1381. doi: 10.1136/ard.2010.138883
36. Cooksey R, Choy E. Exploring gender differences, medical history, and treatments used in patients with fibromyalgia in the UK using primary-care data: A retrospective, population-based, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2022;4:20. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00296-X
37. Wach J, Leteroublon MC, Coury F, Tebib JG. Fibromyalgia in spondyloarthritis: Effect on disease activity assessment in clinical practice. *J Rheumatol.* 2016;43(11):2056-2063. doi: 10.3899/jrheum.160104
38. Lee S, Kang S, Kim H, Lee J, Kim MJ, Cha HS. Sex-specific disparities in disease activity scores among patients with axial spondyloarthritis and their implications for evaluating the response to tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):90. doi: 10.1186/s13075-024-03320-x
39. Ruau D, Liu LY, Clark JD, Angst MS, Butte AJ. Sex differences in reported pain across 11,000 patients captured in electronic medical records. *J Pain.* 2012;13(3):228-234. doi: 10.1016/j.jpain.2011.11.002
40. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Петров АВ, Патрикеева ИМ, и др. Клинико-инструментальная характеристика псoriатического артрита у мужчин и женщин. Данные когортного наблюдательного исследования. *Терапевтический архив.* 2024;96(5):479-485. [Korsakova YuL, Korotaeva TV, Loginova EIu, Gubar EE, Petrov AV, Patrikeeva IM, 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.)]. doi: 10.26442/00403660.2024.05.202703
41. Blasco-Blasco M, Castrejon I, Jovani V, Pascual E, Ruiz-Cantero MT. Reviewing disease activity indices in spondyloarthritis from the sex perspective: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2021;48(9):1395-1404. doi: 10.3899/jrheum.200967

**Ильиных Е.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

**Дубинина Т.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

**Саблина А.О.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0337-453X>

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

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

**Дёмина А.Б.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3106-3296>

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

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

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

# Увеличение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у больных ревматоидным артритом при многолетнем наблюдении: парадокс или закономерность

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

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow,  
Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Коваленко Полина Сергеевна, [polina\\_dydykina@mail.ru](mailto:polina_dydykina@mail.ru)  
**Contacts:**  
Polina Kovalenko,  
[polina\\_dydykina@mail.ru](mailto:polina_dydykina@mail.ru)

Поступила 05.06.2025  
Принята 19.09.2025

**Введение.** Хроническое воспаление при ревматоидном артрите (РА) является одной из причин активации резорбции костной ткани, возникновения эрозивных изменений, нарушения микроархитектоники, снижения минеральной плотности кости (МПК), увеличения риска переломов позвонков и периферических костей.

**Цель исследования** – изучить динамику минеральной плотности кости, деформацию позвонков, дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника (ПОП) у больных ревматоидным артритом при длительном наблюдении.

**Материалы и методы.** В проспективное многолетнее когортное исследование включена 151 женщина с достоверным диагнозом РА; длительность наблюдения составляла в среднем  $9,7 \pm 1,7$  года, возраст больных –  $53,9 \pm 9,2$  года, возраст установления диагноза –  $41,9 \pm 12,5$  года. Проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование (рентгеновская денситометрия, рентгеноморфометрия позвоночника, оценка дегенеративных изменений в ПОП в динамике).

**Результаты.** Наблюдалось снижение МПК в области бедра и стабилизация в сегментах L1–L4. У пациентов старше 55 лет выявлено увеличение МПК в сегменте L1–L4 на фоне ее снижения в области бедра. У пациентов моложе 55 лет отмечалось уменьшение МПК во всех изучаемых отделах скелета. Появление или усиление деформаций (переломов) позвонков в грудном отделе позвоночника наблюдалось у 50 (33%), в ПОП – у 4 (2,6%) больных; связь между МПК и деформациями (переломами) позвонков не обнаружена. Увеличение дегенеративных изменений в ПОП ассоциируется с болью и увеличением МПК в сегменте L1–L4. Длительная монотерапия базисными противовоспалительными препаратами и генно-инженерными биологическими препаратами не оказала позитивного влияния на МПК изучаемых отделов скелета.

**Выводы.** В результате исследования в сегменте L1–L4 в целом по группе выявлена стабилизация МПК; у пациентов с РА старше 55 лет в сегменте L1–L4 отмечалось повышение МПК на фоне появления или усиления исходной деформации (переломов) позвонков, увеличения дегенеративных изменений в ПОП.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, проспективное многолетнее наблюдение, минеральная плотность кости, переломы позвонков, остеопороз, рентгеноморфометрия, денситометрия, глюкокортикоиды

**Для цитирования:** Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Увеличение минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника у больных ревматоидным артритом при многолетнем наблюдении: парадокс или закономерность. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):496–501.

## INCREASED BONE MINERAL DENSITY IN THE LUMBAR SPINE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS DURING LONG-TERM OBSERVATION: PARADOX OR REGULARITY

Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

**Introduction.** Chronic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is one of the causes of activation of bone resorption, occurrence of erosive changes, disruption of microarchitecture, bone mineral density (BMD) decrease and increased risk of vertebral and peripheral bone fractures.

**The aim** – to study the dynamics of bone mineral density, vertebral deformations and degenerative changes in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis during long-term prospective observation.

**Materials and methods.** A prospective multi-year cohort study, the duration of which was  $9.7 \pm 1.7$  years, included 151 women with RA aged  $53.9 \pm 9.2$  years with a reliable diagnosis established at the age of  $41.9 \pm 12.5$  years. All patients underwent clinical, laboratory and radiological examination (X-ray densitometry of the lumbar spine (L1–L4), femoral neck (FN) and total hip (TH), X-ray morphometry of the spine using the Genant method, assessment of degenerative changes in the lumbar spine) in dynamics.

**Results.** A BMD decrease in FN and TH and stabilization in L1–L4 were established; in patients over 55 years of age it was an increase in BMD in L1–L4 and a decrease in FN and TH; a decrease in BMD in all studied skeletal regions in patients under 55 years of age. The appearance or increase in deformations (fractures) of the vertebrae in the thoracic spine was observed in 50 (33%) patients, in the lumbar spine – in 4 (2.6%) patients; a relationship between deformations (fractures) of the vertebrae and an increase in BMD was not established. An increase in degenerative changes in all segments of the lumbar spine was established in patients with pain and a significant increase in L1–L4 BMD. Long-term monotherapy with DMARDs, as well as with biologics, did not have a positive effect on the BMD.

**Conclusions.** A long-term prospective cohort study revealed stabilization of the BMD in L1–L4; its increase in the group of patients with RA over 55 years of age against the background of the appearance or intensification of the initial deformation (fractures) of the vertebrae; and an increase in degenerative changes in all segments of the lumbar spine.

**Key words:** rheumatoid arthritis, prospective long-term observation, bone mineral density, vertebral fractures, osteoporosis, X-ray morphometry, densitometry, glucocorticoids

**For citation:** Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Glukhova SI, Nasonov EL. Increased bone mineral density in the lumbar spine in patients with rheumatoid arthritis during long-term observation: Paradox or regularity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(5):496–501 (In Russ.).  
doi: 10.47360/1995-4484-2025-496-501

## Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание с неизвестной этиологией, для которого характерно нарушение гуморального и клеточного иммунитета, сопровождающееся эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Хроническое воспаление и дисбаланс в иммунной системе способствуют активации резорбции костной ткани, локальной и генерализованной потере минеральной плотности кости (МПК), развитию остеопороза (ОП), увеличению риска периферических и вертебральных переломов, формированию деструкции, деформации и дегенеративных изменений суставов и, как следствие, нарушению функции суставов [1].

Внедрение рентгеновской денситометрии около пятидесяти лет назад показало, что снижение МПК и ОП у больных РА встречается чаще, чем в популяции; частота таких изменений, по данным разных авторов, колеблется от 15 до 55% в зависимости от проводимой терапии и возраста больных, включенных в исследование [2, 3]. Отечественные ученые выявили ОП у 59% женщин с РА в постменопаузе и у 31,4% – с сохраненным менструальным циклом [4]. Развитие ОП рассматривается как один из факторов риска переломов, в том числе позвонков. Исследование T.P. Van Staa и соавт. [5], основанное на анализе 30 262 пациентов Британской базы данных общей практики, продемонстрировало, что у больных РА относительный риск (ОР) переломов позвонков в анамнезе составил 2,4 (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,0–2,8), а бедра – 2,0 (95% ДИ: 1,8–2,3) по сравнению с пациентами без РА. Российские ученые проанализировали показатели МПК в сегменте L1–L4 у 198 женщин с РА в возрасте от 18 до 65 лет и обнаружили ОП у 42,7% больных с периферическими переломами в анамнезе и у 26,5% больных без переломов. При рентгеноморфометрии грудного (ГОП) и поясничного (ПОП) отделов позвоночника бессимптомные переломы позвонков выявлены у 18,8% женщин с РА [6].

Возрастные изменения позвоночника сопровождаются дегенеративно-дистрофическим поражением межпозвоночных дисков вследствие нарушения баланса между анаболическими и катаболическими процессами в клетках пульпозного ядра и фиброзного кольца, качественными и количественными изменениями структуры тел позвонков, связок и суставов позвоночника. Дегенеративно-дистрофические изменения проявляются у 45–65% людей среднего возраста и у 85% пожилых [7–8]. Результаты изучения дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника при РА ограничены.

Цель настоящего исследования – изучение изменений костной ткани в поясничном отделе позвоночников у пациентов с ревматоидным артритом при длительном проспективном наблюдении.

## Материалы и методы

В проспективное многолетнее когортное исследование включена 151 женщина, проживающая в Москве или М

сковской области, с диагнозом РА, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [9]. Диагноз ОП устанавливался в соответствии с рекомендациями Российской ассоциации остеопороза (РАОП) 2012 г. [10].

После подписания информированного согласия всем пациентам исходно в 2011–2014 гг., а затем в динамике в 2020–2024 гг. проведено обследование в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по Программе изучения вторичного ОП при РА у женщин, одобренной пленумом Ассоциации ревматологов России, ученым советом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, локальным этическим комитетом. В исследование не включались беременные и кормящие грудью женщины, пациенты, отказавшиеся от наблюдения и обследования в динамике.

Клиническое исследование включало оценку функционального статуса по HAQ (Health Assessment Questionnaire), определение активности РА по DAS28 (Disease Activity Score 28), функционального класса (ФК), боли в суставах и в спине по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), осложнений РА и ОП, развившихся за период проспективного наблюдения, таких как низкоэнергетические переломы, с указанием локализации. При лабораторном исследовании определены показатели общего и биохимического анализа крови, уровень С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), металопротеиназы 3 (ММП3) и других остеотропных маркеров в сыворотке крови.

Рентгенологические методы включали: определение МПК в динамике в сегменте L1–L4, в проксимальном отделе бедра (ПОБ), в том числе в шейке бедра (ШБ) и бедре в целом, на рентгеновском денситометре Hologic Discovery (GE Healthcare, США); рентгеноморфометрию ГОП и ПОП с использованием полукачественного метода Genant [11]. Деформации позвонков со снижением высоты тел позвонков на 20% и более (индекс тел позвонков <0,8) приравнивались к переломам. При изучении дегенеративно-дистрофических изменений в ПОП [12, 13] использована модифицированная классификация L. Armstrong (адаптирована Я.Ю. Попелянским) [14], А.И. Осна [15], основанная на оценке в баллах каждого сегмента ПОП: 0 баллов – отсутствие изменений; 1 балл – наличие остеофита или сужения диска; 2 балла – наличие остеофита и небольшое сужение диска; 3 балла – наличие остеофита, сужение диска на половину высоты в сочетании с небольшим субхондральным остеосклерозом или без него; 4 балла – наличие остеофита, сужение диска более чем на половину высоты, субхондральный остеосклероз, деформационные изменения углов, опорных площадок и тел позвонков в целом.

Создана единая электронная база данных по результатам анамнеза, проводимой терапии, клинического, лабораторного и рентгенологического исследования для выполнения статистического анализа. Использовался пакет Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США),

позволяющий проводить параметрический и непараметрический анализ. Количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ), при отсутствии нормального распределения признака — с помощью медианы ( $Me$ ) и 25-го и 75-го процентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей — парный и непарный  $t$ -критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Возраст пациентов при включении в исследование составил в среднем  $53,9 \pm 9,2$  года, возраст на момент начала РА —  $41,9 \pm 12,5$  года, длительность наблюдения —  $9,7 \pm 1,7$  года. ОП выявлен исходно у 94 (62%), в конце наблюдения — у 104 (67%) больных. Эта динамика не достигала статистической значимости. Всем пациентам с ОП рекомендовано антиостеопорозное лечение бисфосфонатами или деносумабом.

При оценке состояния пациентов в динамике отмечено статистически значимое снижение индекса DAS28, увеличение числа больных с ремиссией и низкой активностью, тенденция к уменьшению числа больных, получающих глюкокортикоиды (ГК). Несмотря на это, увеличилось количество больных с четвертой рентгенологической стадией по Штейнбронкеру. В таблице 1 представлена сравнительная характеристика основных клинико-рентгенологических показателей больных РА.

За время наблюдения в сегменте L1—L4 отмечена стабилизация, а в ПОБ — статистически значимое снижение МПК. ДМПК в сегменте L1—L4 составила  $-0,75\%$ , в шейке бедра (ШБ)  $-8,6\%$ , по бедру в целом  $-5,3\%$ . В таблице 2 представлены изменения МПК в динамике.

У пациентов моложе 55 лет снижение МПК наблюдалось во всех изучаемых отделах скелета; у больных старше 55 лет в ПОБ МПК снижалась, а в сегменте L1—L4 — увеличивалась (табл. 3).

**Таблица 2. Динамика минеральной плотности кости (n=151)**

Область измерения	МПК исходно (г/см <sup>2</sup> ), M±σ	МПК в конце наблюдения (г/см <sup>2</sup> ), M±σ	ДМПК (%), Me [25-й; 75-й процентили]	p
L1—L4	0,901±0,148	0,899±0,152	-0,59 [-7,4; 6,7]	>0,05
Шейка бедра	0,691±0,115	0,641±0,108	-6,6 [-13,2; 0,0]	<0,0001
Бедро в целом	0,805±0,140	0,770±0,141	-2,2 [-11,3; 2,2]	<0,001

Примечание: МПК — минеральная плотность кости

**Таблица 3. Динамика минеральной плотности кости в зависимости от возраста больных ревматоидным артритом на момент включения в исследование (г/см<sup>2</sup>), M±σ (n=151)**

Область измерения	Возраст при включении ≤55 лет (n=79)			Возраст при включении >55 лет (n=72)		
	МПК исходно	МПК в конце наблюдения	p	МПК исходно	МПК в конце наблюдения	p
L1—L4	0,934±0,148	0,903±0,146	0,002	0,866±0,143	0,895±0,159	0,01
Шейка бедра	0,723±0,120	0,665±0,111	<0,0001	0,659±0,101	0,619±0,101	0,0002
Бедро в целом	0,836±0,139	0,789±0,154	0,00005	0,779±0,136	0,753±0,127	0,005

Примечание: МПК — минеральная плотность кости

**Таблица 1. Динамика основных клинико-рентгенологических показателей больных ревматоидным артритом (n=151)**

Показатели	Исходно	В конце наблюдения
Прием ГК, n (%)	68 (45)	55 (36)
Кумулятивная доза ГК исходно (мг), M (min; max)	14576 (220; 79200)	24485 (300; 94500)
DAS28, M±σ	4,6±1,2	3,6±1,1*
HAQ (баллы), M±σ	1,22±0,65	1,12±0,71
Степень активности РА по DAS28, n (%)		
ремиссия	3 (2,0)	17 (11,2) *
1-я степень	16 (10,6)	40 (26,5) *
2-я степень	79 (52,3)	75 (49,7)
3-я степень	53 (35,1)	19 (12,6) *
Рентгенологическая стадия РА, n (%)		
1-я стадия	12 (8,0)	6 (4,0)
2-я стадия	62 (41,0)	57 (37,7)
3-я стадия	48 (31,8)	34 (22,5)
4-я стадия	29 (19,2)	54 (35,8) *
Остеопороз, n (%)	94 (62)	104 (67)
Пациенты с переломами, n (%)	47 (31)	92 (61) *
Всего переломов, из них:	68	186
periферические	40	87
вертебральные	28	99

Примечание: ГК — глюкокортикоиды; DAS28 — Disease Activity Score 28; HAQ — Health Assessment Questionnaire; РА — ревматоидный артрит; \* —  $p < 0,05$

Длительная монотерапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) так же, как и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), не оказала позитивного влияния на МПК изучаемых отделов скелета.

Мы проанализировали показатели рентгеноморфометрии и выраженность дегенеративных изменений в ПОП. За период наблюдения у 66 (44%) больных выявлен 71 (60%) перелом позвонков. У 44 (29%) больных переломы позвонков появились впервые, у 10 (6,6%) отмечалось увеличение имевшейся деформации, у 12 (8%) выраженность имевшейся деформации не менялась. Появление или усиление имеющейся исходно деформации позвонков (отрицательная динамика) в ГОП наблюдалось у 51 (33%), в ПОП — у 3 (2%), в ГОП и ПОП — у 1 (0,6%) больного (табл. 4).

**Таблица 4.** Динамика числа деформаций (переломов) позвонков за время наблюдения ( $n=151$ )

Показатели	Исходно	В конце наблюдения
Деформации (переломы) позвонков хотя бы в одном отделе, $n$ (%)	22 (14%)	66 (44%)
Деформации (переломы) позвонков в грудном отделе, $n$ (%)	17 (11%)	61 (40%)
Деформации (переломы) позвонков в поясничном отделе, $n$ (%)	6 (4%)	10 (6%)
Индекс тел позвонков в грудном отделе позвоночника, $M \pm \sigma$	$0,790 \pm 0,042$	$0,760 \pm 0,076^*$
Индекс тел позвонков в поясничном отделе позвоночника, $M \pm \sigma$	$0,794 \pm 0,030$	$0,791 \pm 0,036$

Примечание: \* –  $p < 0,05$

**Таблица 5.** Выраженность дегенеративных изменений позвоночника (баллы),  $M$  (min; max) ( $n=151$ )

Сегменты	Исходно	В конце наблюдения	$p$
Th12–L1	0,60 (0; 3,0)	0,80 (0; 3,0)	0,01
L1–L2	0,61 (0; 4,0)	0,85 (0; 4,0)	0,001
L2–L3	0,68 (0; 4,0)	1,04 (0; 4,0)	0,0003
L3–L4	0,78 (0; 4,0)	1,00 (0; 4,0)	0,01
L4–L5	0,90 (0; 4,0)	1,26 (0; 4,0)	0,001

**Таблица 6.** Изменение минеральной плотности кости в изучаемых отделах скелета у пациентов с увеличением и без увеличения дегенеративных изменений в сегменте L1–L4 ( $\text{г}/\text{см}^2$ ),  $M \pm \sigma$ 

Область измерения	Нарастание дегенеративных изменений в сегменте L1–L4			Отсутствие нарастания дегенеративных изменений в сегменте L1–L4		
	МПК исходно	МПК в конце наблюдения	$p$	МПК исходно	МПК в конце наблюдения	$p$
L1–L4	$0,838 \pm 0,123$	$0,880 \pm 0,160$	0,01	$0,839 \pm 0,129$	$0,822 \pm 0,136$	0,1
Шейка бедра	$0,638 \pm 0,104$	$0,613 \pm 0,098$	0,08	$0,653 \pm 0,124$	$0,626 \pm 0,125$	0,07
Бедро в целом	$0,741 \pm 0,141$	$0,721 \pm 0,149$	0,1	$0,746 \pm 0,123$	$0,728 \pm 0,126$	0,1

Примечание: МПК – минеральная плотность кости

В группе с деформациями (переломами) позвонков в ПОП статистически значимое увеличение МПК отсутствует. Анализ дегенеративных изменений в различных сегментах ПОП представлен в таблице 5.

Видно, что выраженность дегенеративных изменений во всех анализируемых сегментах ПОП статистически значимо увеличилась, что свидетельствует об отрицательной динамике. Наблюдалось статистически значимое увеличение МПК в сегменте L1–L4 в группе с дегенеративными изменениями в ПОП (табл. 6).

В группе пациентов с увеличением или стабилизацией МПК в ПОП выраженнаяность дегенеративных изменений была больше почти во всех сегментах ( $p < 0,05$ ), чем в группе с уменьшением МПК в этом отделе (табл. 7).

Заперiod наблюдения отмечено увеличение числа больных с жалобами на боль в ПОП – с 77 (51%) до 101 (67%). Впервые появилась или усилилась боль в ГОП у 31 (20%), в ПОП – у 65 (43%) пациентов. Средняя интенсивность боли по ВАШ статистически значимо не изменилась.

Статистически значимой корреляции выраженнойности боли в спине с МПК, стандартным отклонением по  $T$ -критерию, периферическими и вертебральными переломами не выявлено.

**Таблица 7.** Выраженность дегенеративных изменений в поясничном отделе позвоночника в зависимости от динамики минеральной плотности костей (баллы),  $Me$  [25-й; 75-й перцентили]

Сегменты	Увеличение или стабилизация МПК в сегменте L1–L4	Уменьшение МПК в сегменте L1–L4
Th12–L1		
Исходно	1,0 [0; 1,0]	0,0 [0; 1,0]
В динамике	1,0 [0; 2,0]	0,0 [0; 1,0]
L1–L2		
Исходно	0,0 [0; 1,0]	0,0 [0; 1,0]
В динамике	1,0 [0; 2,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0]
L2–L3		
Исходно	1,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>
В динамике	1,0 [0; 2,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>
L3–L4		
Исходно	1,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>
В динамике	1,0 [0; 2,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>
L4–L5		
Исходно	1,0 [0; 2,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>
В динамике	1,0 [0; 2,0] <sup>*</sup>	0,0 [0; 1,0] <sup>*</sup>

Примечание: МПК – минеральная плотность кости; \* –  $p < 0,05$  между группами

Выраженная боль (>40 мм) в ПОП ассоциируется с более старшим возрастом пациентов, более высокими значениями суточной дозы ГК, DAS28 при повторном визите, HAQ и счета дегенеративных изменений при повторном визите в сегментах L2–L3, L3–L4, L4–L5 (табл. 8).

**Таблица 8.** Результаты корреляционного анализа боли в поясничном отделе позвоночника при многолетнем проспективном наблюдении ( $n=151$ ;  $p < 0,05$ )

Показатель	Коэффициент корреляции, $r$
Исходный возраст, лет	0,237
Исходный возраст $\geq 55$ лет	0,160
Возраст при повторном визите, лет	0,197
Активность РА при повторном визите	0,241
DAS28 при повторном визите	0,269
Исходная доза ГК, мг/сут.	-0,209
HAQ исходно	0,207
HAQ при повторном обследовании	0,217
L4–L5	L2–L3 0,295 L3–L4 0,300 L4–L5 0,308

Примечание: РА – ревматоидный артрит; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; HAQ – Health Assessment Questionnaire

## Обсуждение

Качество костной ткани определяется совокупностью различных параметров, отражающих ее плотность, минерализацию, состав костного матрикса, микроархитектонику, микроповреждения и многое другое. Для его оценки используются различные рентгенологические методы исследования. Качественные изменения костной ткани происходят по мере увеличения возраста и присоединения заболеваний, в том числе РА.

При многолетнем проспективном когортном исследовании мы выявили стабилизацию МПК в сегменте L1–L4 у больных РА на фоне статистически значимого ее снижения в ШБ и бедре в целом. ΔМПК в сегменте L1–L4 составила  $-0,75\%$ , в ШБ  $-8,6\%$ , в бедре в целом  $-5,3\%$ . Результаты нашего исследования согласуются с данными G. Haugeberg и соавт., которые анализировали влияние противовоспалительной терапии, в т. ч. ГИБП, на МПК у 92 больных с ранним РА. Возраст пациентов составил в среднем 50,9 года, среди них было 62% женщин. МПК оценивали с помощью рентгеновской денситометрии исходно при включении в исследование, через 2, 5 и 10 лет. Среднее изменение МПК составило для ШБ ( $n=36$ )  $-1,75\%$ ,  $-4,61\%$  и  $-6,83\%$ ; для бедра в целом ( $n=36$ )  $-1,07\%$ ,  $-3,20\%$  и  $-4,81\%$ ; для сегмента L1–L4 ( $n=28$ )  $-0,54\%$ ,  $-1,33\%$  и  $-1,55\%$  соответственно. В первые 2 года после начала РА скорость потери МПК была выше у мужчин и у женщин с сохраненным менструальным циклом по сравнению с женщинами в менопаузе и со скоростью потери за 3–10-й годы наблюдения. По мнению авторов исследования, агрессивное противовоспалительное лечение, включая ГИБП, снижает скорость потери МПК при РА [16]. В нашем исследовании данных о позитивном влиянии длительной монотерапии БПВП и ГИБП на МПК изучаемых отделов скелета не получено.

Обнаружив «парадоксальные» изменения МПК в сегменте L1–L4 у пациентов с РА в возрасте старше 55 лет, свидетельствующие об увеличении МПК за длительный период наблюдения, мы изучили параметры рентгеноморфометрии и дегенеративно-дистрофические изменения в ПОП. За период наблюдения у 66 (44%) больных выявлен 71 (60%) перелом позвонков. У 44 (29%) больных переломы позвонков появились впервые, у 10 (6,6%) отмечалось увеличение имевшейся деформации, у 12 (8%) выраженностим имевшейся деформации не менялась. Данных о связи деформаций (переломов) позвонков с МПК не получено. Ранее в ретроспективном исследовании, которое включало 66 женщин со средним возрастом  $51,6 \pm 9,6$  года с достоверным РА, длительность которого составила  $13,2 \pm 9,1$  года, мы отмечали, что среди больных с I и II стадиями РА ОП

выявлен в 29%, с IV стадией – в 65%, а деформации позвонков – в 12 и 22% случаев соответственно. Таким образом, снижение МПК ассоциируется с увеличением деформаций позвонков [17].

В настоящей работе увеличение МПК коррелировало с нарастанием дегенеративных изменений, что подтверждено в целом ряде исследований в популяции [18, 19].

## Выходы

Многолетнее проспективное когортное исследование продолжительностью  $9,7 \pm 1,7$  года позволило обнаружить снижение МПК в ПОП и ее стабилизацию в сегменте L1–L4. ΔМПК в сегменте L1–L4 составила  $-0,75\%$ , в ШБ  $-8,6\%$ , в бедре в целом  $-5,3\%$ . У пациентов моложе 55 лет отмечено снижение МПК во всех изучаемых отделах скелета, в то время как у пациентов старше 55 лет на фоне снижения МПК в ПОП отмечалось ее повышение в сегменте L1–L4.

Появление или усиление исходной деформации (переломов) позвонков в ГОП наблюдалось у 50 (33%), в ПОП – у 4 (2,6%) больных. Связь деформаций (переломов) позвонков с положительной динамикой МПК не установлена. Выраженность дегенеративных изменений во всех сегментах ПОП увеличилась. В группе пациентов с дегенеративными изменениями ПОП отмечено статистически значимое увеличение МПК в сегменте L1–L4.

Длительная монотерапия БПВП так же, как и ГИБП, не оказала позитивного влияния на МПК изучаемых отделов скелета.

*Исследование выполнено в рамках государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2022–2024 гг. по теме «Разработка персонализированной программы лечения рефрактерного ревматоидного артрита на основе изучения молекулярно-генетических и молекулярно-биологических предикторов. Создание и апробация регистра пациентов с ревматоидным артритом, резистентных к базисной противовоспалительной терапии» (государственная регистрация № 1021051503137-7 РК 122040400051-3).*

## Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
- Haugeberg G, Ørstavik RE, Uhlig T, Falch JA, Halse JI, Kvien TK. Bone loss in patients with rheumatoid arthritis: Results from a population-based cohort of 366 patients followed up for two years. *Arthritis Rheum.* 2002;46(7):1720–1728. doi: 10.1002/art.10408
- Rasch EK, Hirsch R, Paulose-Ram R, Hochberg MC. Prevalence of rheumatoid arthritis in persons 60 years of age and older in the United States: Effect of different methods of case classification. *Arthritis Rheum.* 2003;48(4):917–926. doi: 10.1002/art.10897
- Taskina EA, Алексеева ЛИ, Дыдыкина ИС, Подворотова ММ, Дыдыкина ПС, Петрова ЕВ, и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(4):393–397. [Taskina EA, Alekseeva LI, Dydykina IS, Podvorotova MM, Dydykina PS, Petrova EV, et al. Risk factors for osteoporosis in patients with rheumatoid

- arthritis (preliminary results according to the materials of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(4):393-397 (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2014-393-397
5. van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(10):3104-3112. doi: 10.1002/art.22117
  6. Подворотова ММ, Дыдыкина ИС, Таскина ЕА, Раскина ТА, Королева МА, Мурядянц АА, и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение»). *Научно-практическая ревматология.* 2013; 51(2):154-158. [Podvorotova MM, Dydykina IS, Taskina EA, Raskina TA, Koroleva MA, Muradyants AA, et al. Risk factors for fractures in patients with rheumatoid arthritis (preliminary results of the multicenter program «Osteoporosis in rheumatoid arthritis: Diagnosis, risk factors, fractures, treatment»). *Nauchno-Prakticheskaya Reumatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):154-158 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-643
  7. Волков АА, Белосельский НН, Прибытков ЮН. Рентгеновские признаки дистрофических изменений позвоночного столба в условиях нормальной и сниженной минеральной плотности кости. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2016;6(1):55-64. [Volkov AA, Belosel'sky NN, Pribytkov YuN. X-ray signs of spinal column dystrophic changes within normal and decreased bone mineral density. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2016;6(1):55-64 (In Russ.)]. doi: 10.18411/a-2016-006
  8. Суслова ГА, Стебунов БА. Медико-социальная характеристика пациентов заболеванием остеохондроз позвоночника, проходящих курс комплексного восстановительного лечения в реабилитационном медицинском центре. *Современные научно-исследовательские технологии.* 2010;5:110-113. [Suslova GA, Stebunov BA. Medical and social characteristics of patients with spinal osteochondrosis undergoing comprehensive restorative treatment at a rehabilitation medical center. *Modern Knowledge-Intensive Technologies.* 2010;5:110-113 (In Russ.)]. URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=24767> (Accessed: 5th June 2025).
  9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Birmingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
  10. Лесняк ОМ (ред.). Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Ярославль:ИПК «Литера»;2012. [Lesnyak OM (ed.). Clinical guidelines for the prevention and management of patients with osteoporosis. Yaroslavl:IPK “Litera”;2012 (In Russ.)].
  11. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-1148. doi: 10.1002/jbm.5650080915
  12. Дегенеративные заболевания позвоночника. Клинические рекомендации. М.;2024. [Degenerative diseases of the spine. Clinical recommendations. Moscow;2024 (In Russ.)].
  13. Лутик АА, Садовой МА, Крутко АВ, Епифанцев АГ, Бондаренко ГЮ. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника. Новосибирск:Наука;2012. [Lutsk AA, Sadovoy MA, Krutko AV, Epifantsev AG, Bondarenko GYu. Degenerative-dystrophic diseases of the spine. Novosibirsk:Nauka;2012 (In Russ.)].
  14. Попелянский ЯЮ. Ортопедическая неврология (вертебро-неврология). Руководство для врачей. М.:МЕДпресс-информ;2003. [Popelyansky YaYu. Orthopedic neurology (vertebro-neurology). Manual for physicians. Moscow:MEDpress-inform;2003. (In Russ.)].
  15. Осна АИ. Остеохондрозы позвоночника. Новокузнецк;1973;(2). [Osna AI. Osteochondrosis of the spine. Novokuznetsk;1973;(2) (In Russ.)].
  16. Haugeberg G, Helgetveit KB, Førre Ø, Garen T, Sommerseth H, Prøven A. Generalized bone loss in early rheumatoid arthritis patients followed for ten years in the biologic treatment era. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014;15:289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289
  17. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС, и др. Ассоциация между минеральной плотностью и эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты). *Терапевтический архив.* 2014;86(5):10-17. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydykina PS, et al. Association between bone mineral density and erosive and destructive changes in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results. *Terapevcheskii arkhiv.* 2014;86(5):10-17 (In Russ.)].
  18. Pappou IP, Girardi FP, Sandhu HS, Parvataneni HK, Cammisa FP Jr, Schneider R, et al. Discordantly high spinal bone mineral density values in patients with adult lumbar scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006; 31(14):1614-1620. doi: 10.1097/01.brs.0000222030.32171.5f
  19. Muraki S, Yamamoto S, Ishibashi H, Horiochi T, Hosoi T, Orimo H, et al. Impact of degenerative spinal diseases on bone mineral density of the lumbar spine in elderly women. *Osteoporos Int.* 2004;15(9):724-728. doi: 10.1007/s00198-004-1600-y

**Коваленко П.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

**Дыдыкина И.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

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

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

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

# Влияние отказа от табакокурения на активность ревматоидного артрита, интенсивность боли и качество жизни пациентов

Ю.В. Хохлова<sup>1,2</sup>, О.В. Инамова<sup>1,2</sup>, Д.А. Шиманьски<sup>3</sup>, О.М. Лесняк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41  
<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30  
<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41  
<sup>2</sup>V.A. Nasonova Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30  
<sup>3</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University 197022, Russian Federation, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6-8

**Контакты:** Хохлова Юлия Владимировна, [julia-khokhlova@mail.ru](mailto:julia-khokhlova@mail.ru)  
**Contacts:** Yuliya Khokhlova, [julia-khokhlova@mail.ru](mailto:julia-khokhlova@mail.ru)

Поступила 02.06.2025  
Принята 16.09.2025

Табакокурение – один из основных факторов внешней среды, усугубляющих течение и снижающих эффективность лечения ревматоидного артрита (РА).

**Цель** исследования – при однолетнем проспективном наблюдении оценить влияние отказа от курения на активность ревматоидного артрита, боль и показатели качества жизни пациентов.

**Материал и методы.** В проспективное интервенционное (индивидуальное профилактическое консультирование, «Школа по отказу от курения») исследование на закрытой когорте включено 194 пациента с РА. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Анализировались демографические и анамнестические данные, информация о наличии сопутствующих заболеваний, статус курения. Проводилась динамическая оценка активности РА по DAS28 (Disease Activity Score 28) с определением скорости оседания эритроцитов, интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале исходно, через 3, 6 и 12 мес. Качество жизни оценивалось на 6-м и 12-м месяцах наблюдения с помощью опросников SF-36 (Short Form 36) и HAQ (Health Assessment Questionnaire).

**Результаты.** На момент включения не было выявлено различий в группах продолживших и прекративших в будущем курить по показателям активности РА, HAQ и боли. У пациентов в группе отказа от курения к 6-му месяцу отмечались более низкие значения DAS28 ( $p=0,000002$ ), а через 6 и 12 месяцев – более низкие значения HAQ и боли ( $p<0,05$ ). К концу года наблюдения ремиссия и низкая активность РА были зарегистрированы у 9 (40,9%) отказавшихся от курения и у 20 (13,8%) продолжавших курить ( $p=0,002$ ). У пациентов, отказавшихся от курения, показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, а также общего состояния здоровья были статистически значимо лучше ( $p=0,015$ ,  $p=0,013$  и  $p=0,026$  соответственно) на момент включения. Во всех доменах опросника SF-36 на 6-м и 12-м месяцах наблюдения показатели были статистически значимо лучшими у прекративших курить (все  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Результаты исследования показывают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику образовательных программ по отказу от курения при РА.

**Ключевые слова:** курение, ревматоидный артрит, отказ от курения

**Для цитирования:** Хохлова ЮВ, Инамова ОВ, Шиманьски ДА, Лесняк ОМ. Влияние отказа от табакокурения на активность ревматоидного артрита, интенсивность боли и качество жизни пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):502–509.

## THE EFFECT OF SMOKING CESSATION ON RHEUMATOID ARTHRITIS ACTIVITY, PAIN INTENSITY, AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS

Yuliya V. Khokhlova<sup>1,2</sup>, Oksana V. Inamova<sup>1,2</sup>, Daniel A. Shimanski<sup>3</sup>, Olga M. Lesnyak<sup>1,2</sup>

Smoking is one of the main proven environmental factors that worsen the course and effectiveness of rheumatoid arthritis (RA) treatment.

**The aim** – to evaluate the effect of smoking cessation on rheumatoid arthritis activity, pain, and quality of life in patients during a one-year prospective follow-up.

**Material and methods.** 194 patients included in the prospective intervention cohort (individual preventive counseling, “Smoking Cessation School”). The follow-up period was 12 months. Demographic and medical history data, information about comorbidity, and smoking status were analyzed. The activity of RA (Disease Activity Score 28 (DAS28) with erythrocyte sedimentation rate) and the intensity of pain (using visual analogue scale (VAS)) were evaluated at baseline and after 3, 6, and 12 months. The quality of life was assessed at the 6th and 12th months of follow-up using the SF-36 (Short Form 36) questionnaire and the HAQ (Health Assessment Questionnaire).

**Results.** At the time of baseline, there were no differences in the groups of those who continue to smoke and those who quit in the future in terms of activity RA, HAQ and VAS (all  $p>0.05$ ). In patients in the smoking cessation group, disease activity was significantly lower by 6 months ( $p=0.000002$ ), as were the HAQ and VAS values after 6 and 12 months (all  $p<0.05$ ). By the end of the follow-up year, remission and low RA activity were recorded in 9 (40.9%) of those who quit smoking and 20 (13.8%) who continued ( $p=0.002$ ). In patients who had given up smoking, physical functioning, role-playing physical functioning, and general health were significantly better ( $p=0.015$ ,  $p=0.013$ , and  $p=0.026$ , respectively) at the time of a baseline. In all domains of the SF-36 questionnaire, at 6 and 12 months of follow-up were statistically significantly better for those who stopped smoking (all  $p>0.05$ ).

**Conclusion.** The study shows the need to develop and implement educational programs on smoking cessation in RA in clinical practice.

**Key words:** smoking, rheumatoid arthritis, smoking cessation

**For citation:** Khokhlova YuV, Inamova OV, Shimanski DA, Lesnyak OM. The effect of smoking cessation on rheumatoid arthritis activity, pain intensity, and quality of life in patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):502–509 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-502-509

Табакокурение является фактором риска развития многих хронических заболеваний. В частности, многочисленные исследования продемонстрировали, что курение является самым сильным из известных факторов внешней среды, влияющим на риск развития ревматоидного артрита (РА) [1, 2]. Продемонстрирована ассоциация курения с формированием болезнь-специфических антител, тяжестью течения и активностью РА, системными проявлениями [1, 3]. Также показано, что курение снижает эффективность лечения РА. Так, у курильщиков вероятность недостижения ремиссии РА в 2,6 раза выше, а риск рентгенологического прогрессирования – в 2 раза выше по сравнению с некурящими пациентами [4, 5]. Курение при РА ассоциируется с персистирующей болью, генерализацией боли и более выраженным функциональными нарушениями. Кроме того, у курящих пациентов с РА повышен риск коморбидных заболеваний, риск общей смертности выше на 46%, сердечно-сосудистой – на 54%, респираторной – в 2,75 раза [1, 6]. Все это определяет важность отказа от курения для пациентов с РА.

Вместе с тем единичные исследования, посвященные влиянию отказа от курения на течение РА, дали противоречивые результаты, а качество жизни у пациентов, прекративших курение, не изучалось [7, 8].

Это определило цель данного исследования – при однолетнем проспективном наблюдении оценить влияние отказа от курения на активность ревматоидного артрита, интенсивность боли и показатели качества жизни пациентов.

## Материал и методы

**Дизайн исследования** – проспективное интервенционное исследование на закрытой когорте. Исследование проведено на базе стационара СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой» (Санкт-Петербург) и заключалось в разработке и проведении образовательной программы по отказу от курения среди пациентов с РА и оценке ее клинической эффективности. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (протокол № 10 от 03.11.2021). Участие в программе последовательно предлагалось всем курящим пациентам с РА, поступающим на госпитализацию. Включались только подписавшие информированное согласие на участие.

**Критерии включения** было наличие у пациента достоверного РА, соответствующего критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR / EULAR, American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., и потребление им табака. **Критерий исключения** – отказ от участия в программе.

**Вмешательство.** Каждому пациенту, включенному в исследование, во время госпитализации было проведено индивидуальное профилактическое консультирование по отказу от курения, предоставлена информация о возможности получения специализированной помощи в отказе от курения с указанием конкретного лечебного учреждения и предложено посещение «Школы по отказу от курения». Пациентам с высокой и очень высокой степенью никотиновой зависимости рекомендована медикаментозная терапия табачной зависимости. «Школа по отказу от курения» была организована на базе стационара СПб ГБУЗ «Кли-

ническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой» и состояла из двух занятий. На первом занятии обсуждались механизмы формирования никотиновой зависимости, вредные вещества, содержащиеся в табачном дыме, а также детально разбирался вред курения при РА. Темой второго занятия были синдром отмены на фоне отказа от курения, способы борьбы с ним, а также медикаментозные и немедикаментозные методы лечения никотиновой зависимости. Пациенты информировались о возможности получения дополнительной специализированной помощи в отказе от курения через «горячую линию» Минздрава России для консультаций по избавлению от никотиновой зависимости, очные консультации в центрах здоровья по месту жительства и в кабинете по отказу от курения на базе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Врач, разработавший и проводивший Школу, был обучен на цикле повышения квалификации «Организация и оказание помощи населению по преодолению потребления табака в системе здравоохранения» ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России (2021).

**Продолжительность наблюдения** – 12 мес. После выписки из стационара за пациентами, включенными в исследование, было организовано динамическое наблюдение с контактами через 3, 6 и 12 мес. Первый визит через 3 мес. проводился очно, последующие – очно или путем телефонных контактов. У пациентов, завершивших курение, повторные визиты проводились очно для определения уровня оксида углерода (CO, carbon monoxide) в выдыхаемом воздухе, контроля и подтверждения отказа. Отказ от курения подтверждался инструментально с использованием смокелайзера (анализатор CO в выдыхаемом воздухе Pico+ Smokerlyzer (Bedfont, Великобритания)). Выдыхаемый CO измерялся в частях на миллион (ppm, parts per million). Показатели оценивались по шкале от 0 до 36+, где 0–6 баллов указывали на факт отсутствия курения, а более 7 баллов говорили о факте курения.

**Методы исследования** включали сбор демографических и анамnestических данных, информацию о наличии сопутствующих заболеваний. Степень никотиновой зависимости определялась по тесту Фагерстрэма, также определялся уровень мотивации к отказу от курения. На визитах наблюдения проводилась оценка активности РА по индексу DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов). Интенсивность боли определялась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) исходно, через 3, 6 и 12 мес. Качество жизни оценивалось на 6-м и 12-м месяцах наблюдения с помощью опросников SF-36 (Short Form 36) и HAQ (Health Assessment Questionnaire). По HAQ при значениях от 0 до 1,0 балла нарушения жизнедеятельности определялись как «минимальные», от 1,1 до 2,0 – как «умеренные», от 2,1 до 3,0 – как «выраженные».

## Статистический анализ

**Расчет объема выборки** проводился при уровне статистической значимости  $\alpha$ , равном 0,05; мощности (1- $\beta$ ), равной 95%, на основе первичной конечной точки: разница по шкале психологического компонента здоровья (MCS, Mental Component Summary) опросника качества жизни

SF-36 через 6 мес. после включения в исследование между пациентами с РА, отказавшимися от курения, и продолжающими курение составляет 10 баллов (47 баллов в группе продолжающих курить и 57 баллов в группе отказавшихся от курения). В основу легли данные исследования M.P.U. Sales и соавт. [9] по качеству жизни с использованием SF-36 при отказе от курения. При расчете объема выборки использовался консервативный показатель доли отказа от курения одного из 10 пациентов [10]. При этих условиях объем выборки должен составить не менее 158 чел. Такой же объем выборки соответствует ожидаемой разнице между показателями психического функционирования по опроснику SF-36 в 6 баллов (45 баллов в группе продолжающих курить и 51 балл в группе отказавшихся от курения). В данном случае за ожидаемые показатели опросника SF-36 взяты средние цифры по РА мета-анализа F. Matcham и соавт. [11].

Статистический анализ проводился с использованием программ IBM SPSS Statistics 26 (IBM Corp., США)

**Таблица 1.** Клиническая характеристика группы вмешательства – 194 курящих пациентов с ревматоидным артритом

Параметры	Значения
Возраст дебюта ревматоидного артрита (лет), $M \pm SD$	51,3 ± 11,4
Длительность ревматоидного артрита (лет), $M \pm SD$	7,9 ± 7,0
РФ+	180 (93)
Активность ревматоидного артрита	
высокая	116 (60)
средняя	70 (36)
низкая	8 (4)
Рентгенологическая стадия	
I	33 (17)
II	87 (45)
III	56 (29)
IV	18 (9)
Системные проявления ревматоидного артрита	
Ревматоидные узлы	16 (8)
Полинейропатия	11 (5)
Синдром Шегрена	19 (10)
Интерстициальное поражение легких	5 (3)
HAQ (баллы), $M \pm SD$	1,0 ± 0,6
Сопутствующие заболевания	
Хроническая обструктивная болезнь легких	41 (21)
Бронхиальная астма	12 (6)
Гипертоническая болезнь	102 (53)
Ишемическая болезнь сердца, включая острый инфаркт миокарда	28 (14)
Острое нарушение мозгового кровообращения	10 (5)
Сахарный диабет	18 (9)
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	30 (15)
Онкологические заболевания	3 (1)
Остеопороз	81 (42)
Хроническая болезнь почек	6 (3)
Общее количество пациентов, имеющих сопутствующие заболевания	148 (76)

**Примечание:** данные представлены как  $n$  (%), если не указано иначе; РФ – ревматоидный фактор; HAQ – Health Assessment Questionnaire

и StatTech v. 4.7.3 (ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному распределению, описывались с помощью средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений (SD, standard deviation). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовалоциальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью  $U$ -критерия Манна – Уитни. При сравнении нормально распределенных количественных показателей, рассчитанных для двух связанных выборок, использовался парный  $t$ -критерий Стьюдента. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера – Имана с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Характеристика группы пациентов, включенных в исследование

В исследование было включено 194 курящих пациента с РА: 123 женщины и 71 мужчина; средний возраст 58,3 ± 10,2 года (минимальный – 34 года, максимальный – 78 лет). Основные характеристики РА в сформированной группе, представленные в таблице 1, отражали то, что в исследовании участвовал стационарный контингент: подавляющее большинство имели высокую и умеренную активность РА. Три четверти пациентов имели сопутствующие заболевания, среди которых самыми частыми были остеопороз, сердечно-сосудистая патология и хроническая обструктивная болезнь легких.

Все пациенты, включенные в исследование, начали курить до дебюта РА. Группу составляли курильщики с большим стажем, высокой интенсивностью курения и большой частотой высокой никотиновой зависимости (табл. 2). Каждый пятый курильщик продемонстрировал

**Таблица 2.** Статус курения пациентов с ревматоидным артритом, включенных в исследование

Параметры	Значения
Стаж курения (лет), $M \pm SD$	32,0 ± 12,1
Стаж курения до дебюта ревматоидного артрита (лет), $M \pm SD$	25,1 ± 13,7
Индекс курения (пачка/лет), $M \pm SD$	22,1 ± 14,6
Высокая и очень высокая никотиновая зависимость по тесту Фагерстрема, $n$ (%)	75 (38,6)
Наличие высокой мотивации к отказу от курения, $n$ (%)	39 (20,1)
Хотя бы одна попытка отказа от курения, $n$ (%)	138 (71,1)
Количество попыток отказа от курения, $M \pm SD$	2,2 ± 1,1

высокую мотивацию к отказу от курения, и практически 2/3 делали безуспешные попытки отказа от курения. Максимальное количество попыток — шесть.

#### **Вмешательство и динамическое наблюдение за участниками исследования**

Все включенные в исследование пациенты получили индивидуальное профилактическое консультирование, 38 (19,6%) из них посетили занятия «Школы по отказу от курения». Проспективному наблюдению были доступны 187 (96,4%) участников — все 38 больных, посетивших школу, и 149 больных, получивших только индивидуальную консультацию. Из 7 пациентов, недоступных наблюдению, двое умерли от тромбоэмболии легочной артерии, один переехал в другой регион, остальные четверо не отвечали на звонки исследователей.

Продолжительность наблюдения составила в среднем  $22,5 \pm 6,6$  мес., минимум 12 мес., максимум 36 мес. За этот период от курения отказались 22 (11,8%) больных, 7 из них посещали занятия «Школы по отказу от курения». Два пациента воспользовались горячей линией по отказу от курения и четыре — медикаментозными средствами лечения никотиновой зависимости. Женщины и мужчины отказывались от курения с сопоставимой частотой: 13,0 и 8,5% соответственно ( $p=0,466$ ). Среднее время отказа от курения после вмешательства составило  $6,1 \pm 3,3$  мес. В течение всего наблюдения ни один из прекративших не возобновил курение.

**Таблица 3. Проводимая терапия**

Методы лечения	Отказались от курения (n=22)	Продолжали курить (n=165)	p
ГИБП	6 (27)	62 (37)	0,34
• ритуксимаб	4 (18)	21 (13)	0,70
• олокизумаб	2 (9)	7 (4)	0,63
• инфликсимаб	0	2 (1)	0,55
• адалимумаб	0	4 (2)	0,96
• левилимаб	0	10 (6)	0,49
• тоцилизумаб	0	5 (3)	0,90
• абатацепт	0	7 (4)	0,69
• барицитиниб	0	2 (1)	0,55
• тофацитиниб	0	2 (1)	0,55
• упадацитиниб	0	2 (1)	0,55
Количество пациентов, которым назначено более одного ГИБП	3 (13)	24 (14)	0,90
Количество смен ГИБП, M±SD	1,0±0,0	1,75±1,0	0,24
Синтетические БПВП			
• метотрексат	16 (72)	90 (55)	0,10
• лефлуномид	3 (14)	28 (17)	0,92
• комбинированная терапия	3 (14)	40 (24)	0,40
– метотрексат/сульфасалазин	3 (14)	25 (15)	0,89
– метотрексат/лефлуномид	0	7 (4)	0,69
– лефлуномид/сульфасалазин	0	5 (3)	0,90
– метотрексат/гидроксихлорохин	0	2 (1,2)	0,55
– сульфасалазин/гидроксихлорохин	0	1 (0,6)	0,23
• гидроксихлорохин	0	3 (1,8)	0,79
• без БПВП	0	4 (2)	0,96
Максимальная доза метотрексата (мг), M±SD	18,9±4,6	20,4±4,3	0,09
Количество сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном, M±SD	2,6±1,4	2,5±1,3	0,84

**Примечание:** данные представлены как n (%), если не указано иначе; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; БПВП — базисные противовоспалительные препараты

По сравнению с продолжавшими курить у пациентов, отказавшихся от курения, была более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Так, артериальную гипертензию имели 76% отказавшихся от курения и 51% продолжавших курить ( $p=0,03$ ), ишемическую болезнь сердца, включая инфаркт миокарда в анамнезе, — 33 и 12% ( $p=0,008$ ), хроническую болезнь почек — 14 и 1% соответственно ( $p=0,002$ ). Вместе с тем все характеристики РА на момент вмешательства были сопоставимы у тех, кто в последующем прекратил курение, и тех, кто продолжил курить.

Среди отказавшихся от курения было практически в 3 раза больше пациентов с высоким уровнем мотивации, чем в группе продолжавших (48 и 17% соответственно;  $p=0,001$ ). В этой же группе результаты теста Фагерстрэма демонстрировали значительно меньшую долю имевших высокую и очень высокую никотиновую зависимость (4 и 35% соответственно;  $p=0,005$ ). Среднее число предыдущих попыток отказа у бросивших было статистически значимо выше, чем в группе продолжавших курить:  $2,3 \pm 1,1$  и  $1,4 \pm 1,2$  соответственно ( $p=0,01$ ).

#### **Активность ревматоидного артрита и качество жизни**

Терапия РА, проводившаяся в течение всего периода наблюдения, не различалась в группах отказавшихся и продолжавших курение (табл. 3).

**Таблица 4.** Анализ динамики DAS28, HAQ и интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале у курильщиков в сравнении с бросившими курить, Ме [25-й; 75-й процентили]

	Отказались от курения (n=22)	Продолжают курить (n=165)	P
<b>DAS28</b>			
исходно	4,8 [4,1; 5,7]	5,4 [4,6; 6,2]	0,06
через 3 мес. **	3,8 [3,0; 5,0]	4,6 [4,0; 5,3]	0,23
через 6 мес. ***	3,3 [2,6; 5,0]	4,8 [4,2; 5,3]	0,000002
через 12 мес.	4,3 [3,0; 5,9]	5,0 [4,0; 5,6]	0,13
<b>HAQ</b>			
исходно	1,0 [0,88; 1,38]	1,3 [1,0; 1,8]	0,06
через 6 мес. ***	1,0 [0,0; 1,0]	1,1 [1,0; 1,8]	0,001
через 12 мес.	0,7 [0,0; 1,0]	1,1 [1,0; 1,8]	0,000002
<b>Интенсивность боли по ВАШ</b>			
исходно	65 [50; 80]	65 [50; 80]	0,08
через 3 мес. **	50 [40; 65]	50 [45; 60]	0,48
через 6 мес. ***	30 [20; 50]	50 [50; 60]	0,000007
через 12 мес.	30 [20; 40]	50 [40; 60]	0,000005

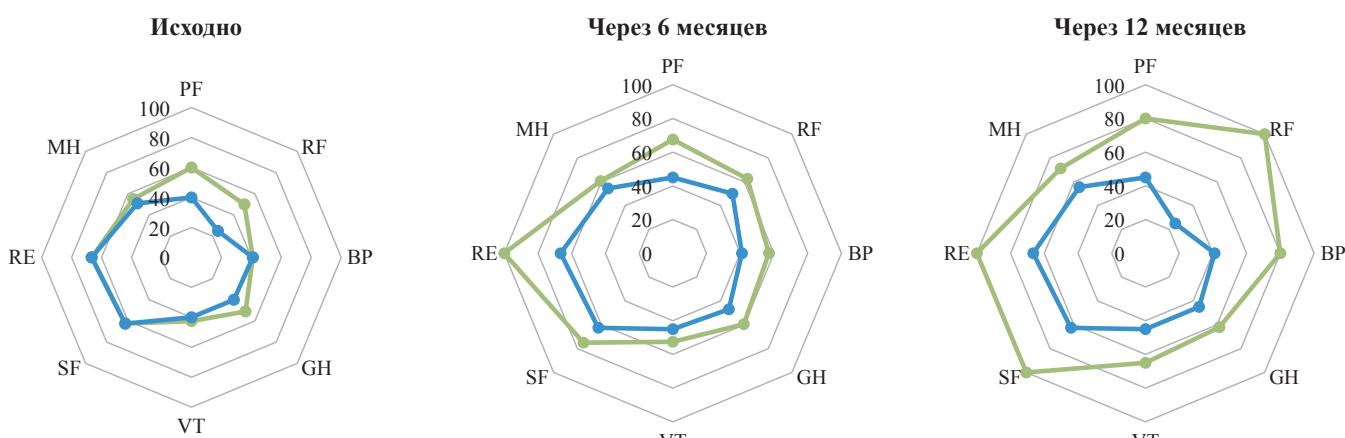
**Примечание:** DAS28 – Disease Activity Score 28; \*\* – через 3 месяца расчет проводился на 4 больных, бросивших курить, в сравнении с 183 больными, продолжавшими курить; \*\*\* – через 6 мес. расчет проводился на 15 больных, бросивших курить, в сравнении с 172 больными, продолжавшими курить; HAQ – Health Assessment Questionnaire; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

На момент включения пациентов в исследование группы тех, кто в последующем отказался от курения, и продолжавших курить также не различались по DAS28, HAQ и интенсивности боли (табл. 4). За время наблюдения положительная динамика указанных параметров отмечена в обеих группах. Между тем у тех, кто бросил курить, регистрировалась более выраженная положительная динамика на фоне лечения. Статистически

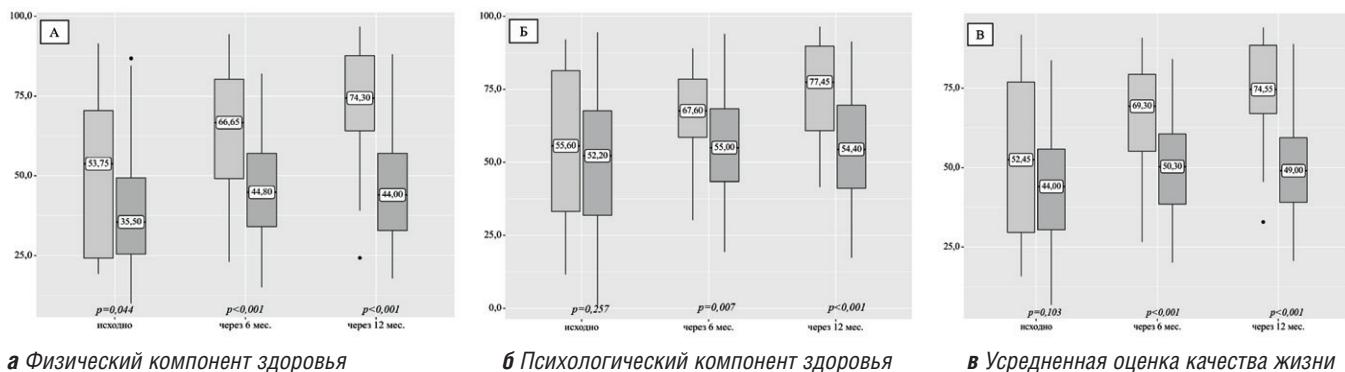
значимые различия между группами по DAS28 определялись через 6 мес., по HAQ и боли – через 6 и 12 мес. после включения в исследование (табл. 4). К концу наблюдения ремиссия и низкая активность РА были зарегистрированы у 9 (40,9%) отказавшихся от курения и у 20 (13,8%) продолжавших курить ( $p=0,002$ ).

Результаты, полученные при анализе качества жизни по SF-36 (рис. 1), также свидетельствуют о существенно лучших показателях во всех доменах опросника в течение всего времени наблюдения у бросивших курить по сравнению с продолжавшими курить. Если на момент включения в исследование показатели большинства доменов SF-36 (больь, жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье) статистически значимо не различались в обеих группах, то в процессе наблюдения эти параметры показали статистически значимо лучшие результаты у отказавшихся от курения уже в первой контрольной точке (через 6 мес.). Разница сохранялась к концу наблюдения через 12 мес. Исключение составили ролевое эмоциональное функционирование и психологическое здоровье, которые продемонстрировали разницу с продолжавшими курить позже – через 12 мес. Такие показатели, как физическое функционирование, ролевое физическое функционирование и общее состояние здоровья у пациентов с РА, в последующем отказавшихся от курения, были более высокими еще до начала образовательной программы. В процессе наблюдения эти домены сохраняли статистически значимо более высокие показатели у них по сравнению с продолжавшими курение.

На рисунке 2 приведена динамика суммарных показателей опросника SF-36 «Физический компонент здоровья» и «Психологический компонент здоровья», а также общего показателя опросника SF-36 у пациентов, отказавшихся от курения, в сравнении с продолжавшими курить в течение всего периода наблюдения. Если физический компонент здоровья изначально демонстрировал лучшие результаты у тех, кто в последующем отказался от курения, то психологический компонент здоровья и суммарный показатель качества жизни по SF-36 у пациентов этих групп на момент



**Рис. 1.** Динамика качества жизни по опроснику Short Form 36 у курильщиков в сравнении с отказавшимися от курения: – отказавшиеся от курения; – продолжающие курить; PF – физическое функционирование (Physical Functioning); RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role Physical Functioning); BP – интенсивность боли (Bodily Pain); GH – общее состояние здоровья (General Health); VT – жизненная активность (Vitality); SF – социальное функционирование (Social Functioning); RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional Functioning); MH – психологическое здоровье (Mental Health)



**Рис. 2.** Динамика суммарных показателей опросника Short Form 36 «Физический компонент здоровья» (а), «Психологический компонент здоровья» (б) и суммарного показателя опросника Short Form 36 (в) у пациентов, отказавшихся от курения, в сравнении с продолжавшими курить

начала вмешательства были одинаковыми. Следующая оценка, проведенная через 6 мес., показала статистически значимо лучшие показатели у отказавшихся от курения. Разница сохранялась и через 12 мес.

### Обсуждение

Отказ от табакокурения является важной составляющей лечения и формирования здорового образа жизни у пациентов с РА, что определяет необходимость вовлечения ревматологической службы в оказание профессиональной помощи курящим пациентам с ревматическими заболеваниями по вопросам отказа от курения. Согласно Закону № 15-ФЗ «Об охране здоровья населения от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака» [12], помощь, направленная на прекращение потребления табака, должна оказываться всеми медицинскими организациями независимо от причины обращения курящего пациента, в том числе на уровне специализированной помощи поликлиник и в учреждениях стационарной помощи.

В нашем исследовании изучалось влияние отказа от курения на показатели активности РА и качество жизни пациентов. Прекращение курения было инициировано разработанной и внедренной в ревматологическом стационаре образовательной программой по отказу от курения, включавшей, помимо индивидуального профилактического консультирования курящего пациента, также занятия «Школы по отказу от курения». Как показал наш опыт, ревматологический стационар – удобное место для проведения такой школы, поскольку пациенты находятся под относительно продолжительным наблюдением и доступны для повторных контактов по вопросам отказа от курения, а также им легче посещать занятия «Школы». Ранее опубликованный систематический обзор интервенционных исследований по отказу от курения подтвердил эффективность интенсивного консультирования, начатого во время пребывания пациента в стационаре и поддерживающих контактов в течение по крайней мере одного месяца после выписки [13].

В результате образовательной программы в среднем через полгода после вмешательства прекратили потребление табака 22 (11,8%) пациента с РА. Эта цифра согласуется с данными других авторов. Так, по данным M.L. Karlsson и соавт. [14], профилактическая консультация ревматолога

привела к отказу от курения через 12 мес. у 12% пациентов с РА. В целом уровень самостоятельного отказа от курения среди курильщиков в общей популяции обычно составляет от 2 до 3%, в то время как совет врача помогает увеличить долю отказа еще на 1–3% [15]. Более интенсивная поддержка повышает вероятность отказа от курения до 10–15% [16].

Интересно, что характеристики РА, включая активность заболевания и функциональные нарушения, не влияли на решение пациента отказаться от курения: на момент проведения образовательной программы они не различались у тех, кто в последующем отказался от курения, и тех, кто сохранил эту привычку. Однако имели значение сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек, наличие которых было стимулом к отказу от курения. Востребованность помощи курящим пациентам с РА подтверждается тем, что чаще прекращали курить имевшие высокую мотивацию к отказу от курения и большее количество предшествующих попыток отказа от курения, а также люди с низкой никотиновой зависимостью.

Наше исследование показало, что отказ пациентов с РА от курения оказывает положительный терапевтический эффект: к шестому месяцу наблюдения при сравнимой активности во время проведения образовательной программы и одинаковом спектре проводившегося базисного лечения среди отказавшихся от курения индекс DAS28 был ниже, а к концу года наблюдения среди них было больше пациентов с низкой активностью или в ремиссии РА. Такая же значимая динамика наблюдалась по интенсивности боли и HAQ, которые измеряли через 6 и 12 мес. после вмешательства.

Наши данные подтверждают результаты исследования, основанного на регистре позитивных по антителам к циклическому цитруллинсодержащему пептиду пациентов с РА, в котором бывшие курильщики и никогда не куравшие имели более низкую активность заболевания по сравнению с теми, кто продолжал курить [17]. В другом проспективном многонациональном исследовании с продолжительностью наблюдения от 2,5 до 6,1 года авторы показали, что у бывших курильщиков чаще наблюдалась ремиссия или низкая активность РА по сравнению с продолжавшими курить [8].

В ряде работ влияние отказа от курения на активность РА не выявлено. К ним относятся исследование

на основе североамериканского регистра CORRONA [18], в котором не использовались маркеры острофазового ответа, и шведское когортное исследование раннего РА [19], имевшее частично ретроспективный дизайн. Следует учесть, что дизайн всех вышеперечисленных исследований не предусматривал изучения непосредственного влияния отказа от курения на активность РА. В настоящей работе мы впервые провели специально спланированное изучение влияния отказа от курения на показатели активности и боль при РА.

У данной группы пациентов ассоциированные с РА боли, функциональные нарушения и социальная изоляция являются одними из основных факторов снижения качества жизни, тесно связанными с курением [20]. В нашем исследовании все домены опросника SF-36 показали статистически значимую разницу на всех этапах наблюдения со значительно лучшими показателями качества жизни у прекративших курить по сравнению с продолжавшими курение. По нашим данным, это первое исследование, изучавшее качество жизни у пациентов с РА, отказавшихся от курения, и показавшее его существенное положительное влияние на все параметры качества жизни. Показатели качества жизни, достигнутые у наших пациентов с РА, сопоставимы с соответствующими параметрами у пациентов без РА [9]. Тот факт, что показатели доменов физического функционирования, ролевого физического функционирования и общего состояния здоровья на момент проведения программы были лучше у тех пациентов, кто в последующем отказался от курения, говорит о том, что, вероятно, пре-

крашают курить пациенты с РА, находящиеся в лучшей физической форме, хотя показатели, связанные с характеристиками РА, это не подтверждают.

Из-за относительно короткого времени наблюдения мы не имели возможности отследить динамику коморбидных состояний у наших пациентов. Однако на основе литературных данных, показавших существенно более низкую частоту сердечно-сосудистых событий в течение 3,5 года наблюдения у пациентов с РА, отказавшихся от курения [8], можно предположить, что такой же эффект прекращение курения может оказать и у наших пациентов.

Таким образом, отказ от курения на фоне патогенетического лечения активного РА оказывает синергический положительный эффект как на активность заболевания, так и на качество жизни пациентов. Внедрив в клиническую практику мероприятия по отказу от курения пациентов с РА, ревматологическая служба может получить дополнительные преимущества от проводимой стандартной терапии заболевания.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## **Л И Т Е Р А Т У Р А / REFERENCES**

1. Gwinnutt JM, Verstappen SM, Humphreys JH. The impact of lifestyle behaviours, physical activity and smoking on morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(2):101562. doi: 10.1016/j.beprh.2020.101562
2. Зоткин ЕГ, Пожидаев ЕВ, Гордеев АВ. Влияние курения табака и отказа от него на риск развития и течение ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(6):598-605. [Zotkin E.G., Pozhidaev E.V., Gordeev A.V. The impact of cigarette smoking and smoking cessation on risk and phenotype of rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(6):598-605. (In Russ.)] doi:10.47360/1995-4484-2024-598-605
3. Бестаев ДВ, Божьева ЛА, Никонорова НО, Глухова СИ, Карапетян ДЕ, Насонов ЕЛ. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика интерстициальных изменений легких при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):277-282. [Bestaev DV, Bozh'eva LA, Nikonorova NO, Glukhova SI, Karapetyan DE, Nasonov EL. Comparative clinical, laboratory, and instrumental evaluation of interstitial lung changes in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):277-282 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-277-282
4. Levitsky A, Brismar K, Hafström I, Hambardzumyan K, Lourdouss C, van Vollenhoven RF, et al. Obesity is a strong predictor of worse clinical outcomes and treatment responses in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial. *RMD Open.* 2017;3(2):e000458. doi: 10.1136/rmopen-2017-000458
5. Saevarsdottir S, Rezaei H, Geborek P, Petersson I, Ernestam S, Albertsson K, et al. Current smoking status is a strong predictor of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from the SWEFOT trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(8):1509-1514. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601
6. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, Kitas GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):48-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211735
7. Vesperini V, Lukas C, Fautrel B, Le Loet X, Rincheval N, Combe B. Association of tobacco exposure and reduction of radiographic progression in early rheumatoid arthritis: Results from a French multicenter cohort: Smoking status and disease progression in early RA. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):1899-1906. doi: 10.1002/acr.22057
8. Roelsgaard IK, Ikdahl E, Rollefstad S, Wibetoe G, Esbensen BA, Kitas GD, et al. Smoking cessation is associated with lower disease activity and predicts cardiovascular risk reduction in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(8):1997-2004. doi: 10.1093/rheumatology/kez557
9. Sales MPU, Oliveira MI, Mattos IM, Viana CMS, Pereira EDB. The impact of smoking cessation on patient quality of life. *J Bras Pneumol.* 2009;35(5):436-441. doi: 10.1590/S1806-37132009000500008
10. Naranjo A, Bilbao A, Erausquin C, Ojeda S, Francisco FM, Rúa-Figueroa I, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatol Int.* 2014;34(1):93-99. doi: 10.1007/s00296-013-2851-8
11. Matcham F, Scott IC, Rayner L, Hotopf M, Kingsley GH, Norton S, et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality-of-life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(2):123-130. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.001
12. Федеральный закон от 23.02.2013 № 15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака». [The federal law of the Russian Federation d. d. 23.02.2013 N 15-FZ “On the protection of citizens’ health from exposure to second-hand tobacco

- “smoke and the consequences of tobacco consumption” (In Russ.). URL: <http://www.consultant.ru> (Assessed: 04 March 2025).
13. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;5(5):CD001837. doi: 10.1002/14651858.CD001837.pub3
  14. Karlsson ML, Hertzberg-Nyquist K, Saevarsottir S, Lundberg I, Demmelmair I, Pettersson S, et al. Evaluation of an individually tailored smoking-cessation intervention for patients with rheumatoid arthritis in an outpatient clinic. *Scand J Rheumatol.* 2023;52(6):591-600. doi: 10.1080/03009742.2023.2172903
  15. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(5):CD000165. doi: 10.1002/14651858.CD000165.pub4
  16. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD009670. doi: 10.1002/14651858.CD009670.pub3
  17. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: A cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology.* 2016;55(11):1969-1977. doi: 10.1093/rheumatology/kew285
  18. Fisher MC, Hochberg MC, El-Taha M, Kremer JM, Peng C, Greenberg JD. Smoking, smoking cessation, and disease activity in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2012;39(5):904-909. doi: 10.3899/jrheum.110852
  19. Andersson ML, Bergman S, Söderlin MK. The effect of stopping smoking on disease activity in rheumatoid arthritis (RA). Data from BARFOT, a multicenter study of early RA. *Open Rheumatol J.* 2012;6:303-309. doi: 10.2174/1874312901206010303
  20. Nebhinani N, Mattoo SK, Wanchu A. Quality of life, social support, coping strategies, and psychiatric morbidity in patients with rheumatoid arthritis. *JNRP.* 2022;13:119-122. doi: 10.1055/s-0041-1742137

**Хохлова Ю.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3902-4873>

**Инамова О.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>

**Шиманьски Д.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6903-2217>

**Лесняк О.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-0614>

# Расстройства пищевого поведения у детей с ревматическими заболеваниями

А.В. Сантимов, С.В. Гречаный, Г.А. Новик, М.В. Жданова, Н.В. Слизовский

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России 194100, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University 194100, Russian Federation, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Контакты:** Сантимов  
Андрей Вячеславович,  
[a.santimoff@gmail.com](mailto:a.santimoff@gmail.com)  
**Contacts:** Andrei Santimov,  
[a.santimoff@gmail.com](mailto:a.santimoff@gmail.com)

Поступила 15.05.2025  
Принята 16.09.2025

Высокая коморбидность расстройств пищевого поведения, особенно нервной анорексии, и различных аутоиммунных заболеваний хорошо известна, однако лишь единичные зарубежные публикации касаются вопросов распространенности и особенностей течения расстройств пищевого поведения у детей с иммунновоспалительными ревматическими заболеваниями, а в отечественной научной печати проблема коморбидности расстройств пищевого поведения и ревматических заболеваний ни у детей, ни у взрослых пациентов до сих пор практически не обсуждается.

**Цель** настоящего обзора – попытаться восполнить данный пробел в русскоязычной научной литературе, обобщив имеющиеся в доступных зарубежных публикациях данные о расстройствах пищевого поведения у пациентов, страдающих системной красной волчанкой с ювенильным дебютом, ювенильным идиопатическим артритом, ювенильной фибромиалгией и другими синдромами хронической скелетно-мышечной боли, а также при гиперурикемии.

**Ключевые слова:** расстройства пищевого поведения, нервная анорексия, дети, ревматические заболевания, системная красная волчанка с ювенильным дебютом, ювенильный идиопатический артрит, ювенильная фибромиалгия, гиперурикемия

**Для цитирования:** Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА, Жданова МВ, Слизовский НВ. Расстройства пищевого поведения у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):510–516.

## EATING DISORDERS IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

Andrei V. Santimov, Severin V. Grechanyi, Gennady A. Novik, Marina V. Zhdanova, Nikolay V. Slizovskii

The high comorbidity of eating disorders, especially anorexia nervosa, and various autoimmune diseases is well known but only a few foreign publications address the prevalence and course of eating disorders in children with immune-inflammatory rheumatic diseases, while in the domestic scientific press the problem of comorbidity of eating disorders and rheumatic diseases isn't still discussed, neither in children nor in adult patients

The aim of this review is to try to fill this gap in the Russian-language scientific literature by summarizing the data available in foreign publications on eating disorders in patients suffering from juvenile-onset systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, juvenile fibromyalgia and other syndromes of chronic musculoskeletal pain, as well as hyperuricemia.

**Key words:** eating disorders, anorexia nervosa, children, rheumatic diseases, juvenile-onset systemic lupus erythematosus, juvenile idiopathic arthritis, juvenile fibromyalgia, hyperuricemia

**For citation:** Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA, Zhdanova MV, Slizovskii NV. Eating disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):510–516 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-510-516

## Введение

Расстройства пищевого поведения (РПП) – это поведенческие синдромы, характеризующиеся изменениями в потреблении пищи или развитием неадекватного пищевого поведения, которые могут вызывать неблагоприятные физические и психические последствия в различных возрастных группах, в том числе у детей, нарушая их нормальный рост и развитие. Выделяют несколько типов РПП, включая нервную анорексию, нервную булимию, компульсивное переедание, избегающее ограничительное расстройство, связанное с приемом пищи, а также пикацизм, или аллотриофагию, – употребление в пищу непищевых веществ [1–4]. Распространенность РПП существенно различается в разных популяциях. Так, исследование, проведенное с участием детей, проживающих в Турции, показало, что ни один из 1080 участников не соответствовал полным диагностическим критериям

ни одного из РПП [5], в то время как канадские авторы сообщили, что распространенность нервной анорексии среди 106 обследованных ими детей в возрасте 8–13 лет составила 72,6% [6]. Систематический обзор и метаанализ 42 эпидемиологических исследований РПП оценил их общую распространенность у детей в 1%, а распространенность нервной анорексии, нервной булимии, компульсивного переедания и пикацизма среди детей – в 0,6, 0,1, 1 и 2,1% соответственно [2]. Высокая коморбидность РПП и аутоиммунных заболеваний, в том числе целиакии, воспалительных заболеваний кишечника, псориаза, сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного тиреоидита, хорошо известна [7–10], однако вопросам распространенности и особенностям течения РПП у детей с иммунновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) посвящены лишь единичные зарубежные публикации, а в русскоязычной научной литературе проблема коморбидности РПП и ИВРЗ ни у детей,

ни у взрослых практически не обсуждается. Т.А. Лисицына и соавт. [11–15] представили подробную характеристику нарушений психического здоровья у взрослых пациентов, страдающих различными ИВРЗ, однако РПП в данных публикациях упоминается только в статье 2019 г., где отмечается, что интерлейкин (ИЛ) 6 стимулирует выработку лептина – гормона, способствующего формированию анорексии, характерной и для ИВРЗ, и для депрессии [15]. Г.В. Рукавишников и соавт. [16] в обзорной статье, посвященной общим патофизиологическим механизмам ревматоидного артрита и депрессии, также представили данные о роли в развитии их коморбидности гормона пищевого поведения лептина, однако его участие в патофизиологических механизмах формирования депрессии давно и хорошо известно, в частности на русском языке эти данные были подробно представлены Г.Э. Мазо и соавт. [17], а других упоминаний РПП в контексте ИВРЗ у взрослых пациентов в доступной русскоязычной литературе нам обнаружить не удалось. М.И. Каледа и И.П. Никишина [18, 19] опубликовали подробный обзор мировой литературы и представили собственный опыт наблюдения в детском отделении ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в течение 25 лет всевозможных нейропсихических нарушений при системной красной волчанке с ювенильным дебютом (ЮСКВ), однако распространенность и особенности течения РПП при ЮСКВ в данных публикациях отдельно не анализировались, так как классификация нейролипопулации не содержит отдельного раздела РПП. Е.М. Кучинская и соавт. [20] опубликовали описание клинического случая дебюта ЮСКВ с нейропсихических проявлений, в том числе с развитием симптомов нервной анорексии, которые, однако, в данной публикации отдельно также не обсуждались. В нашей обзорной статье, посвященной нарушениям психического здоровья у детей с ИВРЗ, возможность повышения риска развития РПП при ювенильном идиопатическом артите (ЮИА) и ЮСКВ упоминается лишь вскользь [21], а другая обзорная статья, посвященная вопросам питания детей с ИВРЗ, обобщает имеющиеся данные о роли различных диет в их развитии и лечении у детей, а РПП не касается вовсе [22].

Цель настоящего краткого описательного обзора – попытаться восполнить данный пробел в русскоязычной научной литературе, обобщив все доступные в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science статьи, посвященные расстройствам пищевого поведения у детей, страдающих различными иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, опубликованные до 30 апреля 2025 года.

### Системная красная волчанка с ювенильным дебютом

Р. Bamberg и соавт. [23] в 1987 г. впервые описали случай нервной анорексии у 13-летней девочки-подростка с потерей 25 кг массы тела за 5 месяцев, развившийся через год после дебюта ЮСКВ, без поражения центральной нервной системы, которому предшествовали систематические насмешки со стороны ее родителей и сиблинов в связи с развитием у пациентки ожирения с прибавкой массы тела на 11 кг за 5 месяцев на фоне массивной терапии глюокортикоидами (ГК). Комплексная программа лечения, включающая индивидуальную и семейную психотерапию, медикаментозную терапию (ципрогептадин и хлорпромазин), а также диетическое лечение

(диета с высоким содержанием белка, калорийностью 1800 ккал в сутки) оказалась высокоэффективной. Поздний случай был также опубликован D. Sloan и соавт. в 1998 г. [24]. В последующие 15 лет публикаций, посвященных РПП при ЮСКВ, не было, а с 2014 по 2024 г. опубликовано 5 статей [25–29], сообщавших о 11 случаях РПП у пациентов с ЮСКВ, причем любопытно, что в заглавие первой из них A. Toulany и соавт. [25] выносят вопрос «Курица или яйцо?» (Chicken or the egg: Anorexia nervosa and systemic lupus erythematosus in children and adolescents – Курица или яйцо: нервная анорексия и системная красная волчанка у детей и подростков) и подчеркивают, что нервная анорексия у пациентов с ЮСКВ может быть не только следствием нежелательных явлений (НЯ) терапии ГК, но и необычным нейропсихическим проявлением ЮСКВ, хорошо отвечающим на ее стандартную терапию, а пациенты с нервной анорексией, у которых выявляются симптомы со стороны суставов, сыпь на скулах, антинуклеарные антитела или лимфопения, должны быть обследованы и находиться под наблюдением на предмет возможной ЮСКВ. 10 лет спустя J.X. Wang и соавт. [29] дают ответ на поставленный извечный вопрос: «Ни курица, ни яйцо» (Contemporaneous onset of systemic lupus erythematosus and severe eating disorder; neither the chicken nor the egg – Одновременное развитие системной красной волчанки и тяжелого РПП; ни курица, ни яйцо), предполагая, что между ЮСКВ и РПП может существовать не только прямая причинно-следственная связь. Свою роль могут играть отдельные опосредующие факторы, влияющие на оба заболевания, в том числе такие, как эмоциональные, социальные и физические изменения, связанные с подростковым возрастом. Дилемме причинно-следственной связи нервной анорексии и ЮСКВ посвящен также обзор, подготовленный M.G. Grammatikopoulou и соавт. [30], в котором среди возможных взаимосвязей между ЮСКВ и нервной анорексией обсуждаются связанные с приемом лекарств изменения массы тела и внешнего вида; психические НЯ, вызванные медикаментозным лечением; психологический стресс, обусловленный хроническим заболеванием; хроническое воспаление при нервной анорексии как триггер для развития ЮСКВ; возможная роль лептина и общих аутоантител, а также общие генетические черты ЮСКВ и нервной анорексии. Однако большинство исследований, упомянутых в данном обзоре, были проведены с участием взрослых пациентов, а соответствующие им оригинальные исследования нервной анорексии и других РПП при ЮСКВ все еще отсутствуют, хотя, по данным A. Toulany и соавт. [25], распространенность нервной анорексии при ЮСКВ составляет 1,4%, что почти в 2,5 раза превышает таковую в общей детской популяции (0,6%) [2]. По мнению M.G. Grammatikopoulou и соавт. [30], наличие такой связи указывает на то, что нервная анорексия с большей вероятностью является вторичным проявлением ЮСКВ, а не просто коморбидным ей состоянием. Однако ранее [3] сообщалось и о большей распространенности РПП в детских популяциях (2–4%), поэтому истинный масштаб проблемы РПП при ЮСКВ остается не до конца ясным; кроме того, четко разграничить РПП при ЮСКВ и другие причины нарушения приема пищи, например острое психотическое расстройство как проявление нейролипопулации с отказом от еды по бредовым мотивам, исходя из сегодняшнего уровня наших знаний о данной проблеме, пока не представляется возможным.

## Ювенильный идиопатический артрит

По данным B. Delcoigne и соавт. [31], опубликовавших результаты крупномасштабного лонгитюдного исследования, изучавшего распространенность различных нарушений психического здоровья, в том числе и РПП, при ЮИА в шведской популяции, РПП были диагностированы у 77 (2,1%) из 3717 пациентов с ЮИА, достигших 18 лет за время исследования, и у 260 (1,4%) из 18 154 детей из общей популяции без ЮИА (отношение шансов (ОШ) – 1,45, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,12–1,88). При сравнении распространенности РПП среди 1815 пациентов с ЮИА, имеющих хотя бы одного близкого по возрасту (разница в возрасте не более 5 лет) однополого здорового сиблинга, и 2050 сиблингов, ОШ составило 2,59 (95% ДИ: 1,27–5,29). M.J. Pedersen и соавт. [32] опубликовали данные о психиатрической коморбидности у 2086 пациентов с ЮИА в датской популяции в сравнении с данными 208 600 детей из общей популяции без ЮИА, и, хотя общая распространенность нарушений психического здоровья у пациентов с ЮИА (9,92%) оказалась статистически значимо выше, чем в контрольной группе (8,45%; ОШ=1,18; 95% ДИ: 1,03–1,35), равно как и распространенность депрессии (2,11% и 1,26% соответственно; ОШ=1,69; 95% ДИ: 1,25–2,28), статистически значимой разницы по распространенности РПП обнаружено не было (0,81% и 0,71% соответственно; ОШ=1,12; 95% ДИ: 0,72–1,86). Авторы указали, что 577 (22,82%) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), однако их влияние на течение коморбидных нарушений психического здоровья вообще и на РПП в частности в данном исследовании отдельно не анализировалось. J. Barber и соавт. [33] представили клиническое наблюдение молодой женщины 28 лет, страдающей серопозитивным полиартрическим вариантом ЮИА с 5-летнего возраста и нервной анорексией с 16 лет, которой в связи с недостаточной эффективностью базисной терапии метотрексатом был назначен ингибитор фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) инфликсимаб, что привело не только к быстрой положительной динамике суставных симптомов, но и к улучшению настроения и аппетита уже в течение первых двух недель, а через 5 месяцев после начала лечения ее вес увеличился с 29 до 31,5 кг, то есть на 8% от исходного. В обсуждении полученных результатов авторы напоминают, что первоначально ФНО- $\alpha$  был описан как «кахексин» [34], затем было показано, что тяжелый воспалительный артрит связан как с кахексией, так и с повышением уровня ФНО- $\alpha$  [35] и, наконец, что ФНО- $\alpha$  играет важную роль в развитии нервной анорексии [36]. Хотя наблюдавшаяся пациентка соответствовала критериям нервной анорексии, авторы предположили, что хотя бы частично она могла быть обусловлена неконтролируемым ИВРЗ, а положительная реакция на терапию инфликсимабом указывает на потенциальную возможность применения ингибиторов ФНО- $\alpha$  для лечения нервной анорексии [33]. Позднее R. Bou Khalil и соавт. [37] вновь привлекли внимание к этому сообщению, опубликовав краткий обзор, посвященный возможному применению ингибиторов ФНО- $\alpha$  в терапии нервной анорексии, подытожив, что в этой области необходимы рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие эффективность ингибиторов ФНО- $\alpha$  у пациентов, страдающих нервной анорексией, однако ни подобных исследований,

ни даже отдельных клинических наблюдений эффективности ингибиторов ФНО- $\alpha$  в отношении нервной анорексии у детей, страдающих ЮИА, так и не было опубликовано. Учитывая тот факт, что ИЛ-6 стимулирует выработку гормона пищевого поведения лептина [15], играющего роль в развитии коморбидности ревматоидного артрита и депрессии [16], убедительно продемонстрированный антидепрессивный эффект ингибитора ИЛ-6 олокизумаба у взрослых пациентов с ревматоидным артритом [38], а также успешный опыт его применения у подростков с полиартрическим вариантом ЮИА [39], очень перспективным представляется потенциальное применение олокизумаба и других ингибиторов ИЛ-6 в терапии нервной анорексии у детей, страдающих ЮИА, однако о подобном опыте пока также не сообщалось.

## Ювенильная фибромиалгия и другие синдромы хронической скелетно-мышечной боли

Ювенильная фибромиалгия (ЮФМ) – наиболее распространенный в педиатрии синдром хронической скелетно-мышечной боли, для которого характерна высокая коморбидность как с ИВРЗ [40], так и с различными нарушениями психического здоровья [21], однако масштабных исследований РПП при ЮФМ до сих пор не проводилось, поэтому в данном разделе мы коснемся не только РПП, но и неупорядоченного питания, которое может прогрессировать до РПП, а также ожирения, связь которого с фибромиалгией у взрослых давно и хорошо известна, а при ЮФМ не изучалась до 2012 г., когда K.C. Deere и соавт. [41] оценили связь ожирения с хронической скелетно-мышечной болью (как локализованной, так и распространенной) в группе из 3376 подростков. Хроническая скелетно-мышечная боль различных локализаций отмечалась у 1508 (44,7%) из них, в том числе ЮФМ – у 144 (4,3%). 7% участников исследования имели ожирение, 11,3% – избыточный, 77,3% – нормальный и 4,5% – недостаточный вес, однако их соответствие критериям РПП в данном исследовании не оценивали. Ожирение увеличивало вероятность возникновения боли различных локализаций (ОШ=1,33; 95% ДИ: 1,02–1,73), в том числе боли в коленных суставах (ОШ=1,87; 95% ДИ: 1,27–2,74), но не ЮФМ (ОШ=1,10; 95% ДИ: 0,58–2,07). S.G. da Silva и соавт. [42] выполнили оценку состояния питания и наличия РПП у 23 девочек-подростков с ЮФМ и 23 сопоставимых по возрасту здоровых девочек-подростков. Авторам не удалось продемонстрировать статистически значимые различия между группами по индексу массы тела, доле жировой массы, потреблению энергии, макронутриентов и микронутриентов, а также в отношении симптомов РПП. При этом в группе пациенток с ЮФМ наблюдалась значимая корреляция общего счета опросника РПП у детей с индексом массы тела ( $p=0,003$ ) и процентным содержанием жира в организме ( $p<0,001$ ). T. Miyamae и соавт. [43] наблюдали развитие нервной анорексии у 3 девочек-подростков с ЮФМ с потерей от 12,9 до 32,7% массы тела. Интересно, что все 3 пациентки имели меньшую выраженность скелетно-мышечной боли в периоды максимальной выраженности симптомов РПП и наиболее заметного снижения веса. Кроме РПП как наиболее экстремальных нарушений питания отдельно выделяют такое понятие, как неупорядоченное питание, определяемое как неадекватное поведение в отношении питания и веса,

не соответствующее критериям РПП, которые не охватывают всех пациентов с неупорядоченным питанием. Хотя неупорядоченное питание не является официальным диагнозом и не имеет общепринятых диагностических критериев, оно может прогрессировать до РПП, что обуславливает значимость выявления признаков неупорядоченного питания при клиническом обследовании. L. Pianucci и соавт. [44] наблюдали 228 подростков, первично обратившихся в клинику педиатрической ревматологии в связи с хронической скелетно-мышечной болью. У 51 (22,4%) из них отмечалось неупорядоченное питание. Пациенты с хронической скелетно-мышечной болью и неупорядоченным питанием обычно сообщали, что боль вызывала плохой аппетит (72,6%), изменения в пищевом поведении (72,6%) и потерю веса (41,2%). Некоторые пациенты с неупорядоченным питанием сообщали о беспокойстве по поводу формы своего тела (31,4%), веса (23,5%) и питания (13,7%). Большинство пациентов с неупорядоченным питанием (86,3%) жаловались по крайней мере на один из следующих желудочно-кишечных симптомов: тошнота (52,9%); рвота (34,5%); боль, связанная с приемом пищи (29,4%); запор (25,5%); проблемы с приемом пищи/аппетитом (17,7%); диарея (13,7%); изжога (9,8%). У 27,5% пациентов было диагностировано по крайней мере одно заболевание желудочно-кишечного тракта, но только 4 (7,8%) пациента принимали один или несколько лекарственных препаратов для их лечения. Только у 8 (15,7%) из 51 пациентов до первичной консультации в клинике было диагностировано РПП, по поводу которого все они ранее проходили официальное стационарное или амбулаторное лечение. Пациенты с неупорядоченным питанием в среднем были старше, чем пациенты без него ( $p<0,01$ ), имели более высокие индекс рас пространенности боли ( $p=0,03$ ) и оценку тяжести симптомов ( $p<0,001$ ), чаще отмечали такие симптомы, как боль в животе, общая боль во всем теле, усталость и головокружение ( $p<0,05$ ), имели более низкий средний уровень энергии ( $p<0,01$ ), более высокие показатели функциональной дезадаптации ( $p<0,001$ ), большее количество психических и соматических коморбидных заболеваний ( $p<0,05$ ) и получали больше медицинских вмешательств до обращения в клинику ( $p<0,05$ ).

### Подагра и гиперурикемия

Как в зарубежной, так и в отечественной научной литературе описан ряд клинических случаев развития подагры как осложнения нервной анорексии у взрослых пациентов [45–48]. В детском возрасте подагра встречается крайне редко и в подавляющем большинстве случаев детерминирована генетически или носит вторичный характер [49–51]. Однако наблюдаемая в настоящее время эпидемия ожирения и метаболического синдрома, в том числе у детей и подростков, создает предпосылки для существенного повышения актуальности вопросов подагры и гиперурикемии в педиатрической ревматологии [51–54]. M. Simeunovic Ostojic и соавт. [55] опубликовали обзорную статью, обобщающую имеющиеся данные о возможной многогранной роли мочевой кислоты в патогенезе нервной анорексии, включая регуляцию веса и обмена веществ [56], влияние на окислительный стресс [57], а также ее связь с нарушениями настроения, личностными чертами и моделями поведения [58–60]. Продолжение исследований в области патофизиологии нервной анорексии

имеет большое значение для разработки новых методов ее лечения, в том числе стратегии, регулирующие уровень мочевой кислоты, могут стать одним из путей к более эффективному лечению нервной анорексии и других РПП.

### Заключение

С учетом более высокой, чем в общей популяции, распространенности РПП у детей с ИВРЗ информирование врачей-ревматологов о признаках нервной анорексии и других РПП может иметь большое значение для их раннего выявления и своевременного начала лечения. Обучение ребенка и его родителей правильному питанию, проводимое опытными диетологами при выявлении ЮСКВ или другого ИВРЗ, может снизить риск увеличения веса, связанного с применением глюкокортикоидов, и помочь пациентам улучшить внешний вид тела. Педиатрам и другим клиницистам было бы целесообразно включать ЮСКВ в спектр дифференциальной диагностики при обследовании юных пациентов с нервной анорексией, а при выявлении каких-либо симптомов, указывающих на ЮСКВ, проводить соответствующие лабораторные исследования и, возможно, обращаться за консультацией к врачу-ревматологу. И наоборот, у пациентов с ЮСКВ должен быть более низкий порог для подозрения на предмет нервной анорексии, особенно при наличии других нейропсихических проявлений ЮСКВ. Необходимы дополнительные исследования, в идеале на когортном уровне, чтобы понять истинный масштаб проблемы РПП при ЮСКВ и принять необходимые меры для предоставления рекомендаций по лечению нервной анорексии при ЮСКВ. Следует также рассмотреть вопрос о включении нервной анорексии, а возможно, и других РПП в список нейропсихических проявлений, связанных с ЮСКВ. Распространенность РПП при ЮИА в российской популяции ранее не изучалась и ожидает своего исследования, а возможное применение ГИБП, в первую очередь ингибиторов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, представляется очень перспективным методом терапии нервной анорексии, коморбидной ЮИА. Психиатрическая коморбидность при ЮФМ хорошо известна, однако гораздо лучше изучены расстройства тревожно-депрессивного спектра, чем РПП, которые в российской популяции при ЮФМ также никогда не изучались. Неупорядоченное питание может прогрессировать до РПП, что обуславливает значимость выявления признаков неупорядоченного питания при клиническом обследовании, особенно у детей с хронической скелетно-мышечной болью, более 70% которых могут иметь изменения аппетита и пищевого поведения. Кроме того, значительный интерес представляет изучение взаимосвязи нервной анорексии и гиперурикемии, которой в педиатрической ревматологии в настоящее время уделяется явно недостаточное внимание.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Robatto AP, Cunha CM, Moreira LAC. Diagnosis and treatment of eating disorders in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2024;100(Suppl 1):88-96. doi: 10.1016/j.jped.2023.12.001
2. Salari N, Heidarian P, Tarrahi MJ, Mansourian M, Canbary Z, Daneshkhah A, et al. Global prevalence of eating disorders in children: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2025;51(1):107. doi: 10.1186/s13052-025-01958-0
3. Балакирева ЕЕ. Расстройства пищевого поведения у детей и подростков. *Психиатрия*. 2013;60(4):16-21. [Balakireva EE. Eating disorders in children and adolescents. *Psychiatry (Moscow)*. 2013;60(4):16-21 (In Russ.)].
4. Балакирева ЕЕ. Нарушения пищевого поведения у детей и подростков. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2020;22(4):38-41. [Balakireva EE. Eating disorders in children and adolescents. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2020;22(4):38-41 (In Russ.)].
5. Dursun OB, Esin IS, Akinci MA, Karayagmurlu A, Turan B, Özhan Aşkhasanoğlu E. The prevalence of childhood mental disorders in different habitations: Are we underestimating their prevalence in rural areas? *Nord J Psychiatry*. 2020;74(3):201-207. doi: 10.1080/08039488.2019.1689295
6. Lieberman M, Houser ME, Voyer AP, Grady S, Katzman DK. Children with avoidant/restrictive food intake disorder and anorexia nervosa in a tertiary care pediatric eating disorder program: A comparative study. *Int J Eat Disord*. 2019;52(3):239-245. doi: 10.1002/eat.23027
7. Zerwas S, Larsen JT, Petersen L, Thornton LM, Quaranta M, Koch SV, et al. Eating disorders, autoimmune, and autoinflammatory disease. *Pediatrics*. 2017;140(6):e20162089. doi: 10.1542/peds.2016-2089
8. Hedman A, Breithaupt L, Hübel C, Thornton LM, Tillander A, Norring C, et al. Bidirectional relationship between eating disorders and autoimmune diseases. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019;60(7):803-812. doi: 10.1111/jcpp.12958
9. Sirufo MM, Magnanini LM, Ginaldi L, De Martinis M. Anorexia nervosa and autoimmune comorbidities: A bidirectional route? *CNS Neurosci Ther*. 2022;28(12):1921-1929. doi: 10.1111/cns.13953
10. Хавкин АИ, Одинаева НД, Налетов АВ, Кондратьева ЕИ, Марченко НА, Мацынин АН, и др. Целиакия и расстройства пищевого поведения – двунаправленная взаимосвязь заболеваний. *Педиатрическая фармакология*. 2025;22(2):135-140. [Khavkin AI, Odinaeva ND, Nalyotov AV, Kondratyeva EI, Marchenko NA, Matsynin AN, et al. Celiac disease and eating disorders are a bidirectional relationship of diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2025;22(2):135-140 (In Russ.)]. doi: 10.15690/pf.v22i2.2882
11. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):512-521. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Mental disorders in patients with rheumatic diseases: Diagnosis and treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):512-521 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-512-521
12. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ. Диагностика и лечение психических расстройств у больных ревматическими заболеваниями. *Терапия*. 2017;4(14):23-29. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU. Diagnostics and treatment of mental disorders in patients with rheumatic diseases. *Therapy*. 2017;4(14):23-29 (In Russ.)].
13. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Старовойтова МН, Десинова ОВ, и др. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):30-37. [Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Starovoytova MN, Desinova OV, et al. Comparative analysis of anxiety-depressive spectrum disorders in patients with rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(5):30-37 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890530-37
14. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Насонов ЕЛ, Лила АМ. Психиатрические аспекты спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(6):716-724. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Nasonov EL, Lila AM. Psychiatric aspects of spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):716-724 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-716-724
15. Лисицына ТА, Вельтишев ДЮ, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и депрессивных расстройств. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):318-327. [Lisitsyna TA, Veltishchev DYU, Lila AM, Nasonov EL. Interleukin 6 as a pathogenic factor mediating clinical manifestations and a therapeutic target for rheumatic diseases and depressive disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):318-327 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-318-327
16. Рукавишников ГВ, Мазуров ВИ, Незнанов НГ, Малышко ЛВ, Мазо ГЭ. Ревматоидный артрит и депрессия: общие патофизиологические механизмы. *Клиническая медицина*. 2019;97(8-9):586-591. [Rukavishnikov GV, Mazurov VI, Neznanov NG, Malysheko LV, Mazo GE. Rheumatoid arthritis and depression: Common pathophysiological mechanisms. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2019;97(8-9):586-591 (In Russ.)]. doi: 10.34651/0023-2149-2019-97-8-9-586-591
17. Мазо ГЭ, Рукавишников ГВ. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин. *Психическое здоровье*. 2016;14(6):72-78. [Mazo GE, Rukavishnikov GV. Pathophysiological mechanisms of depression: Focusing on leptin. *Mental Health*. 2016;14(6):72-78 (In Russ.)].
18. Каледа МИ, Никишина ИП. Нейропсихические нарушения при системной красной волчанке с ювенильным дебютом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):437-442. [Kaleda MI, Nikishina IP. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):437-442 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-437-442
19. Каледа МИ, Никишина ИП, Глухова СИ, Степаненко НЮ. Нейропсихические нарушения при ювенильном дебюте системной красной волчанки: результаты ретроспективного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):171-177. [Kaleda MI, Nikishina IP, Glukhova SI, Stepanenko NYu. Neuropsychiatric disorders in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Results from a retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):171-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-171-177
20. Кучинская ЕМ, Яковлевая ЮА, Ракова МА, Любимова НА, Суспицын ЕН, Костик ММ. Системная красная волчанка с нейропсихическими проявлениями у ребенка: описание клинического случая и обзор международных рекомендаций по диагностике и лечению. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(1):98-105. [Kuchinskaya EM, Yakovleva YuA, Rakova MA, Lyubimova NA, Suspitsin EN, Kostik MM. Systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations in a child: Case report and review of the international recommendations for the diagnostics and management. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(1):98-105 (In Russ.)]. doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-98-105
21. Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109-117. [Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109-117 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-109-117
22. Сантимов АВ. Роль диеты в развитии и лечении ревматических заболеваний у детей. *Children's Medicine of the North-West*.

- 2024;12(4):99-117. [Santimov AV. The role of diet in the development and treatment of rheumatic diseases in children. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(4):99-117 (In Russ.)]. doi: 10.56871/CmN-W.2024.65.19.007
23. Bamberg P, Malhotra S, Kaur U, Chadda R, Deodhar SD. Anorexia nervosa in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1987;7(4):177-179. doi: 10.1007/BF00270367
  24. Sloan D, Gallagher S, Walsh N. Anorexia nervosa complicating systemic lupus erythematosus (SLE). *Ir Med J*. 1998;91(3):97.
  25. Toulany A, Katzman DK, Kaufman M, Hiraki LT, Silverman ED. Chicken or the egg: Anorexia nervosa and systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatrics*. 2014;133(2):e447-e450. doi: 10.1542/peds.2012-3048
  26. Xu M, MacNeal LA, Wittman BJ, Rutledge JC. Is identification of lupus erythematosus cells still useful? A case report. *Pediatr Dev Pathol*. 2016;19(5):424-427. doi: 10.2350/15-08-1695-CR.1
  27. Nakamura M, Tanaka S, Inoue T, Maeda Y, Okumiya K, Esaki T, et al. Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome complicated by conversion disorder: A case report. *Kurume Med J*. 2018;64(4):97-101. doi: 10.2739/kurumemedj.MS644005
  28. Hyla-Klekot L, Wolny A, Janas-Kozik M, Koszutski T. Anorexia nervosa and juvenile lupus erythematosus in a 16-year-old female patient – common disease origin or random coincidence? *Cent Eur J Immunol*. 2021;46(1):127-132. doi: 10.5114/ceji.2021.104326
  29. Wang JX, Adamson J, Major GA. Contemporaneous onset of systemic lupus erythematosus and severe eating disorder; neither the chicken nor the egg. *J Paediatr Child Health*. 2024;60(2-3):67-68. doi: 10.1111/jpc.16523
  30. Grammatikopoulou MG, Syrmou V, Lioliopoulos ML, Gkiouras K, Simopoulou T, Katsiari CG, et al. Anorexia nervosa in juvenile systemic lupus erythematosus (SLE): A causality dilemma. *Children (Basel)*. 2023;10(4):697. doi: 10.3390/children10040697
  31. Delcoigne B, Horne A, Reutfors J, Askling J. Risk of psychiatric disorders in juvenile idiopathic arthritis: Population- and sibling-controlled cohort and cross-sectional analyses. *ACR Open Rheumatol*. 2023;5(5):277-284. doi: 10.1002/acr2.11549
  32. Pedersen MJ, Høst C, Hansen SN, Deleuran BW, Bech BH. Psychiatric morbidity is common among children with juvenile idiopathic arthritis: A national matched cohort study. *J Rheumatol*. 2024;51(2):181-188. doi: 10.3899/jrheum.2023-0084
  33. Barber J, Sheeran T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor treatment in a patient with anorexia nervosa and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(5):490-491. doi: 10.1136/ard.62.5.490
  34. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*. 1985;316(6028):552-554. doi: 10.1038/316552a0
  35. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: Depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1505-1510.
  36. Holden RJ, Pakula IS. The role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of anorexia and bulimia nervosa, cancer cachexia and obesity. *Med Hypotheses*. 1996;47(6):423-438. doi: 10.1016/s0306-9877(96)90153-x
  37. Bou Khalil R, de Muylde O, Hebborn FL. Treatment of anorexia nervosa with TNF-α down-regulating agents. *Eat Weight Disord*. 2011;16(4):e300. doi: 10.1007/BF03327476
  38. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYu, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olkizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
  39. Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Жолобова ЕС, Крехова ЕА, Раупов РК, Маткава ВГ, и др. Результаты 24-недельного открытого исследования II фазы препарата олокизумаб у пациентов подросткового возраста с полиартритом ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(6):7-17. [Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Zhlobova ES, Krekhova EA, Raupov RK, Matkava VG, et al. Results of a 24-week open-label phase II study of olkizumab in adolescent patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(6):7-17 (In Russ.)]. doi: 10.20953/1817-76462024-6-7-17
  40. Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Вторичная фибромиалгия у детей с иммунновоспалительными ревматическими заболеваниями. *Современная ревматология*. 2024;18(3):99-106. [Santimov AV, Grechanyi SV, Novik GA. Secondary fibromyalgia in children with immune-inflammatory rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):99-106 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-99-106
  41. Deere KC, Clinch J, Holliday K, McBeth J, Crawley EM, Sayers A, et al. Obesity is a risk factor for musculoskeletal pain in adolescents: Findings from a population-based cohort. *Pain*. 2012;153(9):1932-1938. doi: 10.1016/j.pain.2012.06.006
  42. da Silva SG, Sarni RO, de Souza FI, Molina J, Terreri MT, Hilário MO, et al. Assessment of nutritional status and eating disorders in female adolescents with fibromyalgia. *J Adolesc Health*. 2012;51(5):524-527. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.02.018
  43. Miyamae T, Isozaki J, Kikuchi M, Yokota S. Eating disorder in juvenile fibromyalgia. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(7):653-655. doi: 10.1089/cap.2014.0136
  44. Pianucci L, Sonagra M, Greenberg BA, Priestley DR, Gmuca S. Disordered eating among adolescents with chronic pain: The experience of a pediatric rheumatology subspecialty pain clinic. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):16. doi: 10.1186/s12969-021-00506-4
  45. Christensen HD, Sheta HM, Morillon MB, Hansen IM. Tophaceous gout in an anorectic patient visualized by dual energy computed tomography (DECT). *Am J Case Rep*. 2016;17:494-498. doi: 10.12659/ajcr.898542
  46. Kinoshita T, Hashimoto Y, Okano T, Nishida Y, Nakamura H. Arthroscopic debridement for gouty arthritis of the knee caused by anorexia nervosa: A case report. *J Orthop Sci*. 2023;28(1):286-289. doi: 10.1016/j.jos.2020.04.016
  47. Прокопенко ЕИ, Будникова НА. Злоупотребление диуретиками: взгляд нефролога. *Врач*. 2012;6:12-16. [Prokopenko EI, Budnikova NA. Diuretic abuse: A nephrologist's view. *The Doctor*. 2012;6:12-16 (In Russ.)].
  48. Гайнуллина ГР, Афанасьева МА, Лапшина СА. Клинический случай развития подагры тяжелого течения у женщины в результате длительного нарушения пищевого поведения. *Практическая медицина*. 2018;16(7-2):126-129. [Gainullina GR, Afanasyeva MA, Lapshina SA. Severe gout in a young woman as a result of eating disorder: A case report. *Practical Medicine*. 2018;16(7-2):126-129 (In Russ.)].
  49. Кaleda МИ, Никишина ИП, Зокиров НЗ, Харламова АВ, Елисеев МС. Опыт применения комбинации фебуксостата и канакинумаба при тофусной подагре, осложнившейся хронической болезнью почек, у пациента подросткового возраста: клиническое наблюдение. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;17(5):399-407. [Kaleda MI, Nikishina IP, Zokirov NZ, Charlamova AV, Eliseev MS. The experience of using a combination of febuxostat and canakinumab in tophaceous gout complicated by chronic kidney disease in a teenage patient: A case study. *Current Pediatrics*. 2018;17(5):399-407 (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v17i5.1957
  50. Zhang Y, Wang D, Feng Y, Zhang W, Zeng X. Juvenile-onset gout and adipsic diabetes insipidus: A case report and literature review. *J Int Med Res*. 2018;46(11):4829-4836. doi: 10.1177/0300060518800114
  51. Ito S, Torii T, Nakajima A, Iijima T, Murano H, Horiuchi H, et al. Prevalence of gout and asymptomatic hyperuricemia in the pediatric population: A cross-sectional study of a Japanese

- health insurance database. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):481. doi: 10.1186/s12887-020-02379-0
52. AlAteeq MA, Almaneea A, Althaqeb EK, Aljarallah MF, Alsaleh AE, Alrasheed MA. Uric acid levels in overweight and obese children, and their correlation with metabolic risk factors. *Cureus.* 2024;16(9):e70160. doi: 10.7759/cureus.70160
53. Гончар НВ, Авакян АА, Слизовский НВ, Соколова МИ, Дудина ИВ, Прикулис Е, и др. Особенности клинических проявлений метаболического синдрома у детей с гиперурикемией. *Вопросы детской диетологии.* 2018;16(1):26-33. [Gonchar NV, Avakyan AA, Slizovskiy NV, Sokolova MI, Dudina IV, Prikulis E, et al. Specificities of the clinical signs of metabolic syndrome in children with hyperuricemia. *Pediatric Nutrition.* 2018;16(1):26-33 (In Russ.)]. doi: 10.20953/17275784-2018-1-26-33
54. Гончар НВ, Слизовский НВ. Патогенетическое значение коморбидности ювенильного ревматоидного артрита и компонентов метаболического синдрома. *Детская медицина Северо-Запада.* 2021;9(4):23-32. [Gonchar NV, Slizovskij NV. Pathogenetic significance of comorbidity of juvenile rheumatoid arthritis and components of metabolic syndrome (literature review). *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(4):23-32 (In Russ.)]. doi: 10.20953/17275784-2021-9-23-32
55. Simeunovic Ostojic M, Maas J. Anorexia nervosa and uric acid beyond gout: An idea worth researching. *Int J Eat Disord.* 2018;51(2):97-101. doi: 10.1002/eat.22817
56. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, Le M, Roncal-Jimenez C, Rivard C, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. *Eur J Intern Med.* 2016;29:3-8. doi: 10.1016/j.ejim.2015.11.026
57. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(6):608-619. doi: 10.1080/15257770802138558
58. Black CN, Bot M, Scheffer PG, Snieder H, Penninx BWJH. Uric acid in major depressive and anxiety disorders. *J Affect Disord.* 2018;225:684-690. doi: 10.1016/j.jad.2017.09.003
59. Armon G. Serum uric acid and the Five Factor Model of personality: Implications for psychopathological and medical conditions. *Pers Individ Dif.* 2016;97:277-281. doi: 10.1016/j.paid.2016.03.071
60. Sutin AR, Cutler RG, Camandola S, Uda M, Feldman NH, Cucca F, et al. Impulsivity is associated with uric acid: Evidence from humans and mice. *Biol Psychiatry.* 2014;75(1):31-37. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.02.024

Сантимов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4750-5623>

Гречаный С.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5967-4315>

Новик Г.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7571-5460>

Жданова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7035-0100>

Слизовский Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3041-3432>

# Хронический бурсит плечевого сустава с формированием «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение)

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России  
125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

<sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34а

**Контакты:** Рогощенкова Александра Владимировна, [rogoschenkovaalexandra@yandex.ru](mailto:rogoschenkovaalexandra@yandex.ru)

**Contacts:** Aleksandra Roshchenkova,  
[rogoschenkovaalexandra@yandex.ru](mailto:rogoschenkovaalexandra@yandex.ru)

Поступила 15.05.2025  
Принята 16.09.2025

**А.В. Рогощенкова<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>2</sup>, Л.А. Семенова<sup>2</sup>, М.А. Макаров<sup>2</sup>, С.А. Макаров<sup>2</sup>, С.В. Архипов<sup>2</sup>, Е.И. Бялик<sup>2</sup>, В.Е. Бялик<sup>2</sup>, А.Ю. Феклистов<sup>2</sup>**

Симптом «рисовых телец» является клиническим проявлением ряда патологий, протекающих с поражением синовиальной ткани. К таким состояниям относятся ревматоидный артрит, туберкулез, ювенильный идиопатический артрит, инфекционный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, а также воспалительная реакция на ортопедический имплант. «Рисовые тельца» представляют собой множественные округлые структуры, которые могут располагаться как внутри сустава, так и периартикулярно, в синовиальных сумках и сухожильных влагалищах. Причина их формирования на сегодняшний день остается малоизученной, достоверной статистики встречаемости не обнаружено, а патогенез спорный. В одних случаях наличие «рисовых телец» клинически протекает бессимптомно и становится случайной находкой во время проведения инструментального обследования. В ряде других случаев клиническая картина представлена только и/или функциональными ограничениями. Оптимальным методом диагностики является магнитно-резонансная томография, а способом лечения – хирургическая экстракция данных структур с прилежащими компонентами гипертрофированной синовии с обязательным последующим морфологическим исследованием и проведением дифференциальной диагностики с синовиальным хондроматозом и виллонодулярным синовитом. Эти пациенты требуют командного мультидисциплинарного подхода, где лидером должен стать специалист, отвечающий за терапию основного заболевания.

**Ключевые слова:** «рисовые тельца», ревматоидный артрит, плечевой сустав, синовит, бурсит

**Для цитирования:** Рогощенкова АВ, Нестеренко ВА, Семенова ЛА, Макаров МА, Макаров СА, Архипов СВ, Бялик ЕИ, Бялик ВЕ, Феклистов АЮ. Хронический бурсит плечевого сустава с формированием «рисовых телец» у пациентки с ревматоидным артритом (клиническое наблюдение). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):517–523.

## CHRONIC BURSITIS OF THE SHOULDER JOINT WITH THE FORMATION OF “RICE BODIES” IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (CLINICAL OBSERVATION)

Aleksandra V. Roshchenkova<sup>1</sup>, Vadim A. Nesterenko<sup>2</sup>, Lyudmila A. Semenova<sup>2</sup>, Maxim A. Makarov<sup>2</sup>, Sergey A. Makarov<sup>2</sup>, Sergey V. Arkhipov<sup>2</sup>, Evgeny I. Bialik<sup>2</sup>, Valerii E. Bialik<sup>2</sup>, Alexey Yu. Feklistov<sup>2</sup>

“Rice bodies” symptom are a secondary clinical manifestation of a number of pathologies involving the synovial tissue. The conditions associated with this phenomenon include rheumatoid arthritis, tuberculosis, juvenile idiopathic arthritis, infectious arthritis, systemic lupus erythematosus, sarcoidosis, and reactions to orthopedic implants. It is possible that other nosological entities may be involved, although no data is currently available. “Rice bodies” present as multiple round-shaped bodies located both intra-articularly and periarticularly in synovial bursae and tendon sheaths. The etiology of this condition remains unknown, reliable statistics on its prevalence are not found in the literature, and its pathogenesis remains controversial. Clinically, the condition may be associated with pain and/or functional limitations, but it can also be asymptomatic and discovered incidentally. The optimal method for diagnosis is magnetic resonance imaging, while the preferred treatment is surgical extraction of the structures along with the adjacent components of hypertrophied synovium, followed by mandatory histopathological examination and conducting differential diagnostics with synovial chondromatosis and villonodular synovitis. These patients require a team-based multidisciplinary approach led by a specialist responsible for treating the underlying disease.

**Key words:** “rice bodies”, rheumatoid arthritis, shoulder joint, synovitis, bursitis

**For citation:** Roshchenkova AV, Nesterenko VA, Semenova LA, Makarov MA, Makarov SA, Arkhipov SV, Bialik EI, Bialik VE, Feklistov AYu. Chronic bursitis of the shoulder joint with the formation of “rice bodies” in a patient with rheumatoid arthritis (clinical observation). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):517–523 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-517-523

### Введение

Ревматоидный артрит (РА), согласно определению клинических рекомендаций, является иммунновоспалительным (автоиммунным) ревматическим заболеванием неизвестной этиологии, которое характеризуется хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1].

Эрозивный артрит при РА имеет хроническое течение и в ряде случаев может способствовать формированию «рисовых телец» (РТ), что обусловлено особенностями патогенеза. РТ представляют собой множественные округлые структуры, располагающиеся как внутри сустава, так и периартикулярно, в синовиальных сумках и сухожильных влагалищах, и являются вторичным клиническим

проявлением некоторых заболеваний, поражающих синовиальную оболочку [2].

РТ наиболее часто формируются при РА. Изучение этих структур у ряда пациентов, их связи с активностью заболевания и протоколами терапии влияют на понимание процессов патогенеза поражения синовиальной оболочки с вовлечением суставов. РТ визуально напоминают полированные зерна белого риса, чем и обусловлено их название [3]. По одной из версий, впервые РТ были описаны в 1895 г. немецким врачом H. Reise у пациентов с туберкулезным артритом [4]. Позднее в литературе стали появляться публикации с отчетами о клинических наблюдениях. На момент написания статьи нами не обнаружены ретроспективные аналитические работы или другие подобные исследования проблемы, поэтому эпидемиологические сведения, а также особенности распределения по нозологиям и анатомическим локализациям не представлены.

Причина образования РТ на сегодняшний день остается малоизученной [5]. Известно лишь то, что это поражение является многофакторным, обусловлено хроническим воспалительным процессом и встречается при таких состояниях, как РА, туберкулез, ювенильный идиопатический артрит, инфекционный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, реакция на ортопедический имплант. В литературе описаны клинические случаи обнаружения РТ у пациентов без установленного диагноза системного заболевания [6].

По размерам РТ делятся на малые (1–2 мм), среднего размера (3–7 мм) и большие, называемые в литературе «гигантскими» или «размером с горошину» (>7 мм). Гистологически они представляют собой структуры из аморфного ацидофильного ядра, окруженного фибрином и коллагеном, хотя описаны случаи обнаружения нейтрофильных и мононуклеарных клеток [2, 3]. В литературе представлено несколько теорий патогенеза образования РТ. Так, А.И. Струков и В.В. Серов [7] в учебнике патологической анатомии описывают их как отделившиеся некротизированные ворсины синовиальной оболочки, возникшие в результате мукоидного и фибринOIDного набухания. В 1980 г. группа исследователей во главе с H.S. Cheung [8], предположила, что появление телец связано с микроинфарктом синовиальной оболочки, в результате которого происходит высвобождение ткани в сустав и последующее ее инкапсулирование с формированием фибриновых отложений. По опубликованным авторами материалам, при исследовании 50 коленных и плечевых суставов у 36 больных РА «рисовые тельца» были обнаружены в 72% случаев. Другая теория, описанная в 1982 г. при изучении РТ в суставах у пациентов с РА, предполагает, что ранние РТ формируются *de novo* в синовиальной жидкости и увеличиваются с агрегацией на них фибрина [9].

Ряд авторов ошибочно относит РТ к проявлениям синовиального хондроматоза и/или виллонодулярного синовита. Клеточный состав и механизм образования структур, напоминающих РТ, при этих заболеваниях иной. При первичном синовиальном хондроматозе в синовиальных оболочках, сумках и сухожильных влагалищах формируются очаговые скопления хондроцитов, которые в последующем отделяются по мере созревания и роста, превращаясь в свободные хондромные тела, располагающиеся как внутри сустава, так и периартикулярно. Единого мнения о том, метапластический это процесс или неопластический, нет,

так как он имеет и те, и другие черты. Для метаплазии характерно отсутствие атипии и инвазии, для неоплазии – его связь с клональными хромосомными изменениями (рецидивирующие аномалии 6-й хромосомы в ряде случаев) [10]. При виллонодулярном синовите обнаруживаемые внутрисуставные образования связаны с доброкачественным локальным неопластическим процессом в синовиальной ткани в результате повышенной экспрессии гена *CSF1*, что вызывает скопления аберрантных клеток, создающих очаги гиперплазии синовиальной оболочки [11].

По данным изученной и приведенной ниже литературы, встречаются следующие анатомические локализации РТ: плечевой сустав (ПС); сухожильное влагалище длинной головки бицепса; поверхностного и глубокого сгибателей пальцев кисти; субакромиальная и субдельтовидная бурсы; коленный сустав. Описаны как односторонние, так и двухсторонние проявления. РТ могут располагаться внутрисуставно и/или периартикулярно, в синовиальных сумках и/или сухожильных влагалищах. Наиболее часто встречаются случаи с описанием периартикулярных скоплений РТ в субакромиальном и/или субдельтовидном пространствах, а также поражение синовиальных оболочек сухожилий глубоких и/или поверхностных сгибателей пальцев кисти. При этом сведений о предшествующей травматизации или иных возможных триггерных факторах не обнаружено [12, 13]. Однако справедливо отметить, что все перечисленные выше анатомические зоны испытывают значимые нагрузки в повседневной жизни и подвержены микротравматизации даже в результате незначительных нарушений биомеханики тела [14].

Клинически наличие РТ может протекать бессимптомно. Пациенты не испытывают боли и ограничения движений. В большинстве случаев РТ у таких больных являются случайной находкой при инструментальных исследованиях или в ходе оперативного вмешательства [5, 15].

Специалистами лучевой диагностики такие изменения описываются термином «симптом РТ». Слово «симптом», согласно NCI Thesaurus, определяется как объективное свидетельство заболевания, воспринимаемое врачом, проводящим осмотр (признак) и субъективное свидетельство заболевания, воспринимаемое пациентом. В связи с этим термин «симптом РТ» правомочно использовать не только для описания результатов инструментальной диагностики, но и в повседневной клинической практике ревматологов, травматологов-ортопедов, ревмоортопедов.

В остальных случаях к клиническим проявлениям относят боль, ограничение амплитуды движений, увеличение вовлеченного сустава в объеме, а также асимметрию по сравнению с противоположной стороной. При пальпации отмечается безболезненная, несжимаемая масса. При поражении запястья и кисти необходимо дополнительно проводить тесты на компрессию нервных структур, которая может быть следствием образования большого количества РТ [16]. Для этих пациентов перечень исследований определяется основным заболеванием и возможными направлениями дифференциальной диагностики. Инструментальная диагностика представлена рентгенографией пораженного сегмента в 2 проекциях, компьютерной томографией (КТ), ультразвуковым исследованием (УЗИ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). По данным рентгенографии можно оценить состояние и анатомическое взаимоотношение костных структур

в пораженной зоне. При проведении КТ отмечаются гиподенсные однородные структуры линзовидной формы. На УЗИ определяется выпот с наличием гипоинтенсивных слоистых просветлений внутри, однако обнаружить отдельные РТ, особенно при их малом размере, не всегда представляется возможным. Наиболее информативным методом диагностики является МРТ, по данным которой могут отмечаться следующие изменения: выраженный внутрисуставной или параартикулярный выпот; утолщение синовиальной оболочки; снижение сигнала от хрящевых поверхностей; наличие множества схожих между собой округлых образований небольшого размера с изо- или гипоинтенсивным сигналом на Т1-взвешенных изображениях и гипоинтенсивным сигналом на Т2-взвешенных изображениях. КТ и МРТ преимущественно используются для определения сопутствующих болезней и дифференциальной диагностики хондром и ряда опухолей. Как правило, степень около- и внутрисуставных изменений напрямую зависит от длительности и тяжести заболевания, адекватности проводимой терапии, возраста пациента и коморбидной патологии [17–21].

При обнаружении РТ перед специалистом стоит задача проведения «двойной» дифференциальной диагностики. С одной стороны, требуется установить основное заболевание среди группы нозологий, протекающих с образованием РТ. С другой стороны, необходимо проведение дифференциального диагноза между состояниями, вызывающими появление схожих с РТ структур, но не являющихся таковыми. К этой группе патологий относятся синовиальный хондроматоз, пигментный виллонодулярный синовит, гигантоклеточная опухоль и саркома [14, 22].

На сегодняшний день не предложено оптимальной тактики лечения. В изученной литературе не приведены обоснования выбора объема хирургического вмешательства и медикаментозной терапии. Следует предположить, что это должно зависеть от количества и расположения РТ, а также технических возможностей клиники и специалиста. Сведений о консервативном ведении пациентов с РТ в доступной нам литературе обнаружено не было. Вероятнее всего, это обусловлено тем, что группа пациентов с асимптомным или малосимптомным течением подлежит динамическому наблюдению и не представляет интереса для хирургических публикаций. Описанными вариантами лечения являются артроскопическая или открытая экстракция РТ из пораженной области с последующей обязательной морфологической верификацией для проведения окончательной дифференциальной диагностики с сопоставлением всех полученных данных [6, 12, 16, 23–25].

### Клиническое наблюдение

Пациентка П., 33 года, поступила в травматолого-ортопедические отделение ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в октябре 2024 г. Из анамнеза известно, что боль и отечность в области правого ПС возникли в 2013 г. после полученной травмы (удар мячом) при игре в волейбол. Ввиду выраженной боли обратилась в травмпункт по месту жительства, где был назначен кетопрофен 100 мг внутримышечно 2 раза в день коротким курсом на 4 дня. После проведенного лечения пациентка отметила полное купирование боли. Через год при аналогичной ситуации вновь возникли боль и отек правого ПС, далее появились боль и припухлость во втором пальце правой кисти. В течение

последующих двух лет пациентка отмечает присоединение боли во всех суставах пальцев обеих кистей. С конца 2013 г. по конец 2015 г. принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), рекомендованные в поликлинике по месту жительства.

В 2015 г. пациентка отметила прогрессирование боли, припухление суставов верхних конечностей (локтевых, лучезапястных, мелких суставов кистей) на фоне сохранения появившегося ранее увеличения в объеме правого ПС. На основании анамнеза, результатов лабораторной (С-реактивный белок (СРБ) – 50 мг/л; скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 80 мм/ч; ревматоидный фактор (РФ) не обнаружен; антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) – 31 Ед/мл) и инструментальной (рентгенография кистей и стоп – эрозивные изменения в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах) диагностики по месту жительства установлен диагноз: РА, развернутая клиническая стадия, АЦЦП (+), РФ (–), эрозивный, рентгенологическая стадия II. Назначен метотрексат 10 мг перорально 1 раз в неделю.

За 12 месяцев приема метотрексата пациентка отметила уменьшение боли и отечности в суставах, однако терапия сопровождалась явлениями выраженной слабости и тошноты. В связи с плохой переносимостью пероральной формы метотрексата пациентка переведена на инъекционную форму в дозировке 10 мг 1 раз в неделю. К слабости и тошноте присоединилась рвота. В 2017 г. метотрексат заменен на лефлуномид в дозировке 20 мг/сут. и НПВП. Данной схемы пациентка придерживалась в течение 6 лет. В течение этого времени она не испытывала боль в суставах, показатели крови находились в пределах нормы, однако отмечалось изолированное увеличение в объеме правого ПС.

С июня 2023 г. без видимой причины пациентка стала отмечать усиление боли и отечности суставов кистей. В крови СРБ – 67 мг/л, СОЭ – 85 мм/ч. Ввиду неэффективности проводимой терапии, увеличения активности заболевания, а также планирования беременности в первой половине 2023 г. пациентка направлена на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и была госпитализирована в ревматологические отделение для коррекции терапии. Врачебной комиссией назначен цертолизумаб пэгол 400 мг 1 раз в 4 недели подкожно, а также рекомендовано продолжить прием лефлуномида 20 мг/сут. На фоне проведения данной терапии нормализовались лабораторные показатели, отмечалось улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности и продолжительности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а также купирование артрита мелких суставов кистей и стоп. В ноябре 2023 г. отмечен новый эпизод обострения основного заболевания, характеризующийся болью и увеличением в объеме суставов кистей, а также болью в правом плечевом и обоих коленных суставах. С января 2024 г. в связи с повторным обострением (СРБ – 11,9 мг/л, СОЭ – 64 мм/ч) и недостаточной эффективностью цертолизумаба инициирована анти-В-клеточная терапия препаратом ритуксимаб 1000 мг 1 раз в 6 месяцев в комбинации с лефлуномидом 20 мг/сут. и НПВП.

После начала терапии отмечалась нормализация показателей крови, купирование боли и объективных признаков синовита. В мае 2024 г. пациентка впервые по рекомендации ревматолога осмотрена травматологом-ортопедом в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Причиной



**Рис. 1.** Увеличение в объеме правого плечевого сустава у больной ревматоидным артритом

обращения стало прогрессирующее увеличение в объеме правого ПС. При сборе анамнеза выяснено, что подобная картина наблюдалась с дебюта основного заболевания, при этом попытки пункции с введением глукокортикоидов были недостаточно эффективными, и через 2–4 недели ПС повторно стойко увеличивался в объеме. Позднее обращение к травматологу-ортопеду объясняется длительным подбором базисной терапии РА.

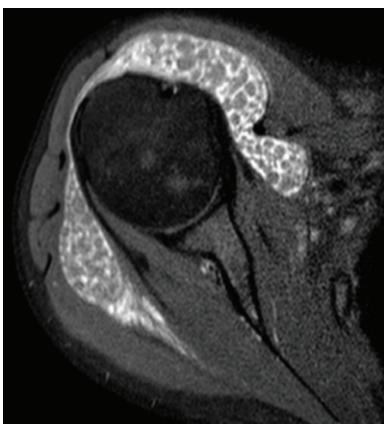
При осмотре на момент обращения отмечается увеличение в объеме правого ПС. Кожные покровы области ПС и надплечья имеют физиологическую окраску

и влажность. Активные и пассивные движения в полном объеме. Пальпация безболезненна во всех отделах ПС. Определяется субдельтовидный бурсит (рис. 1). Неврологических и трофических нарушений на момент осмотра не выявлено. Учитывая длительное течение хронического синовита, пациентке выполнена МРТ (рис. 2), затем КТ правого ПС для проведения дифференциальной диагностики с синовиальным хондроматозом (рис. 3).

С учетом полученных результатов больная госпитализирована для проведения оперативного лечения. На момент госпитализации осенью 2024 г. пациентка получала лефлуномид 20 мг/сут., мелоксикам 15 мг/сут., ритуксимаб 1000 мг 1 раз в 6 месяцев. При обследовании: гемоглобин – 120 г/л; лейкоциты –  $8,9 \times 10^9/\text{л}$ ; СОЭ – 30 мм/ч; РФ – 98,4 Ед/мл; СРБ – 1,0 мг/л.

Проведена открытая синовэктомия правого ПС с экстракцией РТ. Ход операции представлен ниже.

Выполнена проводниковая анестезия, пациентка уложена на операционный стол в положении «пляжного кресла». Произведен кожный разрез (рис. 4) с последующим послойным трансдельтовидным доступом, для чего волокна дельтовидной мышцы тупым способом разведены вдоль. После вскрытия субдельтовидной бursы извлечено множество округлых «рисовых телец» от малых до крупных размеров (рис. 5, 6). Полость многократнопромыта физиологическим раствором, резецирована



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография плечевого сустава (2024 г.): множество схожих между собой округлых внутрисуставных телец с гипointенсивным сигналом на T1- и T2-взвешенных изображениях

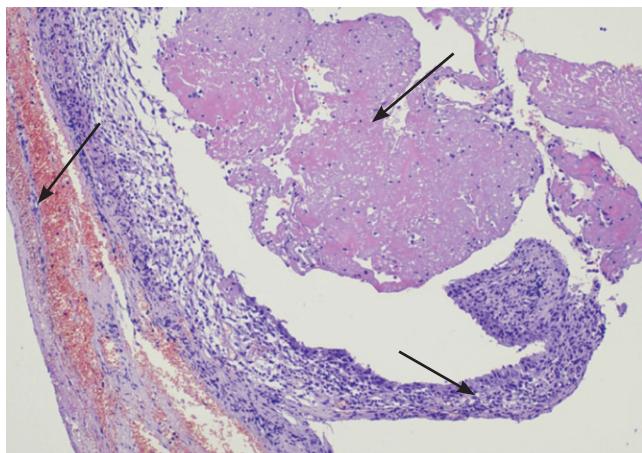
**Рис. 3.** Компьютерная томография правого плечевого сустава (2024 г.): костные структуры без признаков поражения и проявлений остеоартрита, увеличение мягких тканей вокруг плечевого сустава без признаков синовиального хондроматоза



**Рис. 4.** Волокна дельтовидной мышцы тупо разведены. Начата эвакуация «рисовых телец»



**Рис. 5.** Экстракция «рисовых телец» с последующей резекцией синовиальной ткани субдельтовидной бурсы



**Рис. 6.** Гистологический препарат: ворсинчатые структуры; пролиферация синовиоцитов; очаговые кровоизлияния; «рисовые тельца». Окраска гематоксилином и эозином; ув. ×100

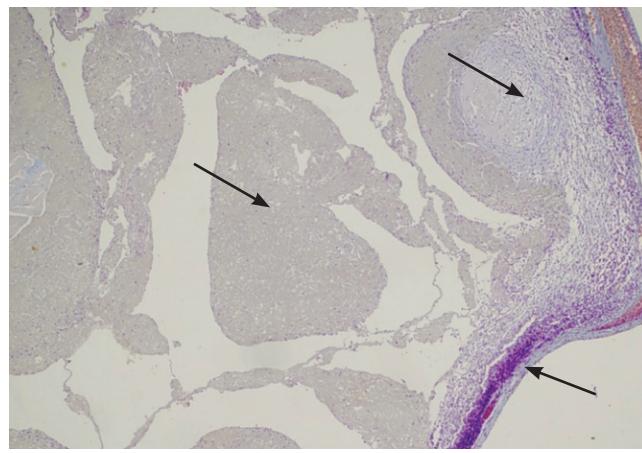
субдельтовидная бурса с максимально бережным обращением с дельтовидной мышцей. Часть полученного в ходе операции материала направлена на морфологическое исследование. Выполнен повторный лаваж раны. Гемостаз по ходу операции. Рана ушита послойно.

Послеоперационный период протекал без осложнений.

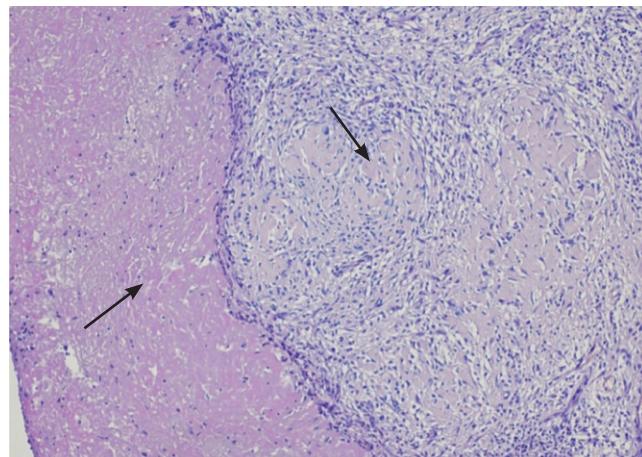
На морфологическое исследование была доставлена плотно-эластичная ткань серо-коричневого цвета размером  $5,5 \times 4,0 \times 4,0$  см и множество округлого и овального вида фрагментов мягко-эластичной консистенции светло-желтого цвета диаметром от 0,5 до 1,0 см. Микроскопически определялась плотная волокнистая соединительная ткань с отдельными ворсинчатыми структурами, покрытая синовиоцитами с умеренно выраженной пролиферацией от 3 до 5 клеток (рис. 6).

В синовиальных структурах наблюдался ангиоматоз, более выраженный в субсиновиальных отделах, с наличием полнокровных сосудов и очаговыми кровоизлияниями. Лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация была различной степени выраженности: диффузно-лентообразная располагалась в поверхностных отделах; очаговая лимфоцитарная была видна в более глубоких областях, в том числе расположенная и периваскулярно с проникновением в стенки сосудов, без деструктивных изменений. Встречались единичные эозинофилы. Отмечались поля зрелой грануляционной ткани. На этом фоне было отмечено массивное отложение масс фибрина различной степени зрелости (окраска по Маллори; рис. 7). Образования округло-овальной формы, так называемые РТ, состояли из отложений фибрина. По периферии некоторые РТ были окружены уплощенными синовиоцитами, в других встречались скопления клеток вытянутой формы фибробластического характера. Выявлены отдельные комплексы, центральная часть которых состояла из отложений фибрина, окруженных гистиоцитами и фибробластами, что имело сходство с гранулемоподобными структурами (рис. 8).

Через 3 месяца с момента операции жалоб на боли в правом ПС нет. При осмотре отмечается состоятельный келоидный рубец без признаков воспаления, гипотрофия дельтовидной мышцы (рис. 9). В оперированном суставе самостоятельное отведение до  $90^\circ$ , далее – до  $180^\circ$  с лопatkой. Переднее сгибание самостоятельно до  $110^\circ$ , далее – до  $180^\circ$ .



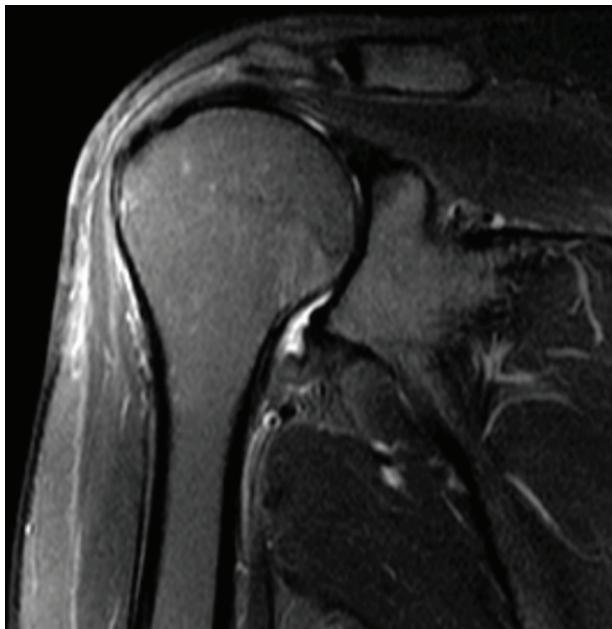
**Рис. 7.** Гистологический препарат: отложения масс фибрина различной степени зрелости; лентообразная лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация. Окраска по Маллори; ув. ×100



**Рис. 8.** Гистологический препарат: отложения масс фибрина; гранулемоподобные структуры. Окраска гематоксилином и эозином; ув. ×100



**Рис. 9.** Правый плечевой сустав спустя 3 месяца после операции: гипотрофия дельтовидной мышцы, умеренное отведение правой верхней конечности



**Рис. 10.** Магнитно-резонансная томография правого плечевого сустава через 3 месяца после операции: признаков наличия «рисовых тельца» не обнаружено

с лопаткой. Ротация в полном объеме. Пассивный объем движений соответствует активному. При движениях и пальпации боль отсутствует. В анализах крови: СОЭ – 18 мм/ч; СРБ – 1,0 мг/л. По данным МРТ «рисовые тельца» отсутствуют, но отмечается тендинит длинной головки двухглазой мышцы плеча, надостной и подлопаточной мышц, незначительный синовит ПС (рис. 10).

### Обсуждение

В 2024 г. в США был представлен клинический случай с кратким литературным обзором, авторам которого удалось обнаружить 12 случаев с отчетами об обнаруженных РТ в одной или нескольких синовиальных сумках ПС (субакромиально, субдельтовидно, а также в синовиальной оболочке сухожилия бицепса). Указанные сообщения были опубликованы в период с 1994 по 2022 г. [12]. Эти данные наглядно демонстрируют низкую частоту обсуждаемой патологии. На сегодняшний день невозможно сделать однозначные эпидемиологические заключения и привести точную статистику.

Остается открытым вопрос этиологии и патогенеза. Какова причина образования РТ у пациентов с описанными идиопатическими вариантами данного состояния? Могут ли ортопедические имплантанты вызывать появление РТ на фоне воспалительных изменений? Как часто РТ принимают за синовиальный хондроматоз и наоборот? Так, например, G.S. Dharmshaktu и соавт. в 2017 г. представили клинический случай, где РТ описаны как случайная находка при удалении металлофиксаторов (3 титановых каюлюированных винта) после перелома из проксимального отдела бедренной кости у пациента без ревматических или каких-либо других заболеваний, связанных с появлением РТ [15]. Авторы отметили, что кончик одного из винтов проникал в полость тазобедренного сустава (ТБС), и предположили, что это могло стать причиной бурсита. Также в разделе «клинические особенности» авторами представлен краткий обзор литературы с другими 5 случаями

обнаружения РТ, ассоциированных с ортопедическими имплантами. Три из пяти рассмотренных клинических случаев сопровождались выраженным сопутствующим бурситом; один был представлен гигантским «рисовым телом», напоминающим саркому; еще один случай был связан с сопутствующим синовиальным хондроматозом.

Через 7 лет группа исследователей из Китая опубликовала [16] отчет о серии из 3 клинических случаев в педиатрической практике с обнаружением РТ и их артроскопическим удалением. По данным авторов публикации, два из трех пациентов имели заболевания, для которых характерно появление РТ: ювенильный идиопатический артрит и туберкулез. У третьего пациента был установлен врожденный синовиальный хондроматоз.

Большинство опубликованных клинических случаев с обнаружением РТ представлены ортопедами, и при отсутствии на момент публикации у пациента достоверно установленного диагноза, которым может быть обусловлено появление подобных внутрисуставных структур, информация о дальнейшей стратегии диагностики для читателя остается неизвестной. Также подобные публикации в своем большинстве не содержат историю наблюдения за пациентом, информацию о течении и терапии основного заболевания, если таковое имеется, интраоперационные детали и послеоперационный анамнез, что не позволяет проследить путь от начала основного заболевания до появления РТ, их взаимосвязь с пиками активности процесса и возможном влиянии медикаментозной терапии.

Ограничениями представленного нами клинического случая является отсутствие результатов МРТ правого ПС и каких-либо других инструментальных методов обследования на этапе дебюта заболевания и до 2023 г., что также не дает возможности оценить момент появления РТ, его связь с активностью заболевания и проводимой терапией.

### Заключение

РТ являются вторичным проявлением ряда заболеваний, вызывающих хронический воспалительный процесс в синовиальной ткани. При обнаружении РТ на этапе дифференциальной диагностики необходимо исключить патологии, сопровождающиеся образованием структур, схожих с РТ, но не являющихся таковыми, так как тактика лечения в этом случае будет иметь отличия. Наиболее информативным инструментальным методом при данной патологии на сегодняшний день является МРТ, а оптимальным способом лечения – хирургическое удаление РТ вместе с гипертрофированными элементами прилежащей синовии с последующим морфологическим исследованием. Такими пациентами должна заниматься мультидисциплинарная команда во главе со специалистом, отвечающим за терапию основного заболевания.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

### Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
2. Wang L, Jin Y, Huang H, Yang Z, Ding F, Xu X, et al. Rice body synovitis in pediatrics: Three different case reports. *Front Pediatr.* 2024;12:1391229. doi: 10.3389/fped.2024.1391229
3. Gálvez J, Sola J, Ortúñoz G, Vicente J, Mesa-del-Castillo J, Vicente V, et al. Microscopic rice bodies in rheumatoid synovial fluid sediments. *J Rheumatol.* 1992;19(12):1851-1858.
4. Riese H. Die reiskörpchen in tuberkulös erkrankten synovi-alsäcken. *Deutsch Z Chir.* 1895;42:1-99. doi: 10.1007/BF02800232
5. Skelly DL, Konieczko EM, Ulrich J. Rice bodies in a shoulder bursa: A cadaveric and histologic case report. *J Man Manip Ther.* 2023;31(3):206-213. doi: 10.1080/10669817.2022.2138153
6. Guo JJ, Wu K, Xu Y, Yang H. Hundreds of rice bodies in the sub-acromial-subdeltoid bursa: Report of two cases and literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):539. doi: 10.1186/s12891-020-03563-0
7. Струков АИ, Серов ВВ. Патологическая анатомия: учебник; 6-е изд., перераб. и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа;2021. [Strukov AI, Serov VV. Pathological anatomy: Textbook; 6th edition, revised and enlarged. Moscow:GEOTAR-Media;2021 (In Russ.)].
8. Cheung HS, Ryan LM, Kozin F, McCarty DJ. Synovial origins of rice bodies in joint fluid. *Arthritis Rheum.* 1980;23(1):72-76. doi: 10.1002/art.1780230112
9. Popert AJ, Scott DL, Wainwright AC, Walton KW, Williamson N, Chapman JH. Frequency of occurrence, mode of development, and significance of rice bodies in rheumatoid joints. *Ann Rheum Dis.* 1982;41(2):109-117. doi: 10.1136/ard.41.2.109
10. Habusta SF, Mabrouk A, Tuck JA. Synovial chondromatosis. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470463/> (Accessed: 13 April 2025).
11. Fecek C, Carter KR. Pigmented villonodular synovitis. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549850/> (Accessed: 13 April 2025).
12. Rush C, Jochl O, Lowenstein N, Mazzocca J, Matzkin E. Bilateral sub-acromial-subdeltoid rice bodies in the shoulder: A surgical case report. *Case Rep Orthop.* 2024;2024:8299485. doi: 10.1155/2024/8299485
13. Cegarra-Escalona M, Jaloux C, Camuzard O. Rice-body formation without rheumatic disease or tuberculosis in a “sausage” ring finger. *Hand Surg. Rehabil.* 2018;37:255-258. doi: 10.1016/j.hansur.2018.03.005
14. Jung HJ, Fisher MB, Woo SL. Role of biomechanics in the understanding of normal, injured, and healing ligaments and tendons. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2009;1(1):9. doi: 10.1186/1758-2555-1-9
15. Dharmshaktu GS, Singh B, Pangtey T. Rice bodies: An uncommon incidental finding inside a bursa over a hip implant. *J Musculoskeletal Surg Res.* 2017;1:19-22.
16. Ghandour M, Dagher T, Tannous A, Zeaiter N, Salem S. Rice bodies accompanied by tenosynovitis of the wrist: A case report and literature review. *Cureus.* 2022;14(9):e29682. doi: 10.7759/cureus.29682
17. Ageeva SF, Filatova DA, Mershina EA, Sinitsyn VE. “Rice bodies” symptoms on magnetic resonance imaging of the shoulder in a patient with rheumatoid arthritis. *Dig Diagnost.* 2023;4(4):616-624. doi: 10.17816/DD508786
18. Chau CL, Griffith JF, Chan PT, Lui TH, Yu KS, Ngai WK. Rice-body formation in atypical mycobacterial tenosynovitis and bursitis: findings on sonography and MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2003;180(5):1455-1459. doi: 10.2214/ajr.180.5.1801455
19. Chung C, Coley BD, Martin LC. Rice bodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Roentgenol.* 1998;170(3):698-700. doi: 10.2214/ajr.170.3.9490956
20. Palmer W, Bancroft L, Bonar F, Choi JA, Cotten A, Griffith JF, et al. Glossary of terms for musculoskeletal radiology. *Skeletal Radiol.* 2020;49(Suppl 1):1-33. doi: 10.1007/s00256-020-03465-1
21. Gupta L, Gupta V, Kumar T. Rice bodies in tuberculous tenosynovitis of wrist. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2018;14(5):314-316. doi: 10.1016/j.reuma.2017.08.003
22. Tylianakis M, Kasimatis G, Athanasiou S, Melachrinou M. Rice-body formation and tenosynovitis of the wrist: A case report. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2006;14(2):208-211. doi: 10.1177/230949900601400221
23. Sun Y, Ren Q, Wang J. Rice body bursitis of the hip. *Am J Med.* 2024;137(10):192-194. doi: 10.1016/j.amjmed.2024.05.033
24. Mohammed Reda F, Talal G, Moncef B, Reda-Allah B, Moulay Omar L, Mohammed Saleh B. Mass of the thenar eminence hiding idiopathic massive rice bodies formation with a compression of the median nerve: Case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2018;50:28-31. doi: 10.1016/j.ijscr.2018.07.025
25. Haibo Z, Tianrui W, Wenlian S, Shenjie S, Chunpu L, Xia Z, et al. A case of rice body synovitis of the knee joint. *Orthop Surg.* 2022;14(3):628-632. doi: 10.1111/os.13195

**Рогощенкова А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0436-8238>

**Нестеренко В.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

**Семенова Л.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

**Макаров М.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

**Макаров С.А.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-0631>

**Архипов С.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4977-7681>

**Бялик Е.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7938-1536>

**Бялик В.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3745-0924>

**Феклистов А.Ю.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

# Лихеноидная красная кожная волчанка / красный плоский лишай (overlap-синдром) – редкое поражение кожи у пациентов с системной красной волчанкой

П.А. Шолкина<sup>1</sup>, А.А. Шумилова<sup>1</sup>, Е.И. Травкина<sup>1</sup>, Л.А. Семенова<sup>1,2</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,3</sup>

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное заболевание, поражающее множество органов и характеризующееся сложным взаимодействием иммунных клеток, факторов и путей, приводящих к различным клиническим проявлениям. На протяжении заболевания частота вовлечения кожи составляет примерно 75–80% (в дебюте – до 20–25%). В данной статье представлено описание двух клинических случаев с редким хроническим поражением кожи у пациентов с СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, красная кожная волчанка, лихеноидная красная волчанка, красный плоский лишай

**Для цитирования:** Шолкина ПА, Шумилова АА, Травкина ЕИ, Семенова ЛА, Решетняк ТМ. Лихеноидная красная кожная волчанка / красный плоский лишай (overlap-синдром) – редкое поражение кожи у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):524–531.

## LICHENOID LUPUS ERYTHEMATOSUS / LICHEN PLANUS (OVERLAP SYNDROME) IS A RARE SKIN LESION IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Polina A. Sholkina<sup>1</sup>, Anastasiia A. Shumilova<sup>1</sup>, Ekaterina I. Travkina<sup>1</sup>, Lyudmila A. Semenova<sup>1,2</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,3</sup>

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease that affects many organs and is characterized by a complex interaction of immune cells, factors and pathways leading to various clinical manifestations. During the disease duration, skin involvement occurs in about 75–80% (up to 20–25% in the debut) of patients with SLE. This article describes two clinical cases with rare chronic skin involvement in patients with SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, cutaneous lupus erythematosus, lichenoid lupus erythematosus, red squamous lichen

**For citation:** Sholkina PA, Shumilova AA, Travkina EI, Semenova LA, Reshetnyak TM. Lichenoid lupus erythematosus / lichen planus (overlap syndrome) is a rare skin lesion in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):524–531 (In Russ.).  
doi: 10.47360/1995-4484-2025-524-531

## Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся системным иммуновоспалительным поражением жизненно важных органов и разнообразием клинических проявлений. Характерной особенностью СКВ являются выраженные нарушения гуморального и клеточного иммунитета, сопровождающиеся синтезом аутоантител к широкому спектру ядерных антигенов [1, 2].

Кожа и слизистые – второй по частоте поражения орган при СКВ. На протяжении заболевания частота вовлечения кожи составляет примерно 75–80% (в дебюте до 20–25%) [3–5]. Классификация J.N. Gilliam и R.D. Sontheimer [6], которую обычно используют как дерматологи, так и ревматологи, разделяет варианты поражения кожи при СКВ на специфические и неспецифические (табл. 1).

Ранее поражение кожи при СКВ было описано в работах А.А. Шумиловой и соавт.

[7, 8]. У пациентов с поражением кожи может встречаться как одна, так и несколько форм кожной красной волчанки (ККВ) [3].

Красный плоский лишай (КПЛ) (от лат. *lichen ruber planus*) – хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы, отличающееся полиморфизмом высыпаний, среди которых типичными элементами являются папулы, сопровождающиеся зудом. Отдельно следует отметить наличие серовато-белого сетчатого рисунка на некоторых элементах. Смазывание поверхности высыпаний растительным маслом позволяет обнаружить четкость рисунка (сетка Уикхема) [9, 10].

ККВ/КПЛ – overlap-синдром – относится к хроническому поражению кожи при СКВ и является редкостью: в мировой литературе описано не более 50 случаев перекрестного синдрома [10, 11]. Клиническая картина overlap-синдрома вариабельна: у пациентов обнаруживаются дискоидная красная волчанка (ДКВ) и типичные плоские

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>2</sup>ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» 107564, Российская Федерация, Москва, Яузская аллея, 2, стр. 1А.

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Central Research Institute of Tuberculosis 107564, Russian Federation, Moscow, Yauzskaya Alley, 2, building 1A

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

**Контакты:**  
Шумилова Анастасия Александровна,  
dr.anashumilova@gmail.com  
**Contacts:** Anastasiia Shumilova,  
dr.anashumilova@gmail.com

Поступила 30.01.2025  
Принята 16.09.2025

**Таблица 1.** Поражение кожи при системной красной волчанке согласно классификации J.N. Gilliam и R.D. Sontheimer [6]

Специфическое поражение кожи	Неспецифическое поражение кожи
<b>1. ОКВ (15%):</b> – локализованная (90–95%); – распространенная (5–10%); – ТЭН-подобная (очень редко)	<b>1. Поражение сосудов кожи:</b> – вторичный лейкоцитокластический васкулит; пальпируемая пурпур; уртикарный васкулит; – васкулопатии: изменения, напоминающие болезнь Дегоса; ливедо-васкулит; телеангизктазии околоногтевых валиков; сетчатое ливедо; тромбофлебит; феномен Рейно; эритромелалгия
<b>2. ПКВ (8%):</b> – кольцевидная (42%); – папуло-сквамозная/псориазiformная (39%); – буллезная (редко); – эритродермическая	<b>2. Нерубцовые алопеции:</b> – волчаночная алопеция; – телогеновая алопеция; – гнездная алопеция
<b>3. ХКВ (73%):</b> – дискоидная (80–85%): локализованная (70%); распространенная (30%) – гипертрофическая/веррукозная; – глубокая/люпус-панникулит; – опухолевидная/папуломуцинозная КВ (1%); – КВ обморожения; – КВ слизистых оболочек (полости рта, носа, гениталий, конъюнктивы); <b>– лихеноидная КВ (КВ/красный плоский лишай – перекрестный синдром)</b>	<b>3. Склеродактилия.</b> <b>4. Ревматоидные узелки.</b> <b>5. Кальциноз кожи.</b> <b>6. Неспецифические буллезные поражения.</b> <b>7. Крапивница.</b> <b>8. Папулонодулярный муциноз.</b> <b>9. Анетодермия.</b> <b>10. Черный акантоз.</b> <b>11. Многоформная эритема.</b> <b>12. Язвы голени.</b> <b>13. Красный плоский лишай.</b>

**Примечание:** ОКВ – острая кожная красная волчанка; ТЭН – токсический эпидермальный некролиз; ПКВ – подострая кожная красная волчанка; ХКВ – хроническая кожная красная волчанка; КВ – кожная красная волчанка; ДКВ – дискоидная красная волчанка

полигональные папулы КПЛ, а также сочетанные проявления в виде лилово-красных бляшек с центральной атрофией и поверхностным шелушением. Патоморфологическая картина характеризуется комбинацией гистологических признаков КПЛ и КВ [10]. Термин «лихеноидный» (lichenoid) применяется для описания кожных заболеваний, течение которых напоминает КПЛ [12].

Представляем два клинических наблюдения с редким хроническим поражением кожи у пациентов с СКВ.

### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Е., 26 лет. Больна с 16 лет (с 2014 г.); дебют – с артрита мелких суставов кистей и коленных суставов. Выставлялся диагноз реактивного артрита, получала терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) курсами – с положительным эффектом. В 20 лет (2019 г.) отмечает развитие феномена Рейно. В 21 год (2020 г.) при обследовании по месту жительства выявлены антитела к двусpirальной ДНК (а-дсДНК), антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (анти-Ro/SS-A), антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (анти-La/SS-B), антинуклеарный фактор (АНФ); шейная лимфаденопатия. С ноября 2020 г. немотивированные эпизоды лихорадки до фебрильных цифр. Диагноз СКВ установлен в декабре 2020 г.

на основании наличия артрита, лимфаденопатии, феномена Рейно, иммунологических нарушений; инициирована терапия преднизолоном (ПЗ) в дозе 10 мг/сут. В январе 2021 г. впервые на фоне приема ПЗ зарегистрирована лейкопения до  $2,8 \times 10^9/\text{л}$ , развитие эритемы на коже лица в форме «бабочки». В марте 2021 г. в связи с лимфаденопатией и лейкопенией были исключены лимфопролиферативные заболевания, лейкозы и синдром Шегрена (СШ; по данным биопсии малой слюнной железы). Тогда же в связи с лейкопенией и артритом увеличена доза ПЗ с 10 до 30 мг/сут.; проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (МП) суммарно 1500 мг внутривенно (в/в) капельно. В связи с умеренной активностью СКВ пациентке с целью индукции ремиссии СКВ инициирована терапия препаратом белимумаб (БЛМ) в дозе 10 мг/кг в/в капельно по схеме инициации: 0–2–4–я неделя, далее каждые 4 недели в комбинации с азатиоприном (АЗА) в дозе 100 мг/сут., гидроксихлорохином (ГКХ) в дозе 400 мг/сут. К апреля 2021 г. наблюдалась положительная динамика кожного синдрома и нормализация гематологических показателей, однако рецидивы артрита потребовали повышения дозы ПЗ с 30 до 45 мг/сут. (сентябрь 2021 г.). С апреля 2022 г. в связи с отсутствием артрита/артралгий начато постепенное снижение дозы ПЗ с 45 до 12,5 мг/сут. (сентябрь 2022 г.) на фоне терапии БЛМ, АЗА, ГКХ и эпизодического приема НПВП. В июне 2022 г. терапия БЛМ была прервана

## Описание случая

из-за наличия открытой травмы правой стопы. В сентябре 2022 г. появились распространенные эритематозные высыпания на лице, на губах; на месте высыпаний сформировались корки черного цвета, язвочки на слизистых щек и твердого неба; отмечались высыпания на коже кистей и стоп, субфебрилитет до  $37,5^{\circ}\text{C}$  и лейкопения ( $1,6 \times 10^9/\text{l}$ ); диагностирован синдром Роэлла. Лечение по месту жительства включало увеличение дозы ПЗ с 12,5 до 30 мг/сут., 3 сеанса плазмафереза, пульс-терапию МП по 500 мг в/в капельно после каждого сеанса; продолжена терапия АЗА 100 мг/сут. и ГКХ 400 мг/сут.; возобновлено лечение БЛМ 10 мг/кг/4 нед. – с положительным эффектом. Постепенно была снижена доза ПЗ с 30 до 15 мг/сут. к январю 2023 г. В июле 2023 г. на фоне продолжения терапии очередное ухудшение – фебрильная лихорадка, обострение кожного синдрома в виде эритематозных пятен, артраптоз, парестезии в стопах, в связи с чем доза ПЗ увеличена с 15 до 20 мг/сут., продолжен прием ГКХ и АЗА – с недостаточным эффектом: периодически происходило обострение кожного синдрома (увеличение яркости высыпаний), артраптоз. Среди нежелательных явлений (НЯ) отмечалось развитие катараракты. Суммарно было проведено 30 введений БЛМ из расчета 10 мг/кг/4 нед. С декабря 2023 г. БЛМ отменен из-за недостаточной эффективности.

В феврале 2024 г. пациентка госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В клинической картине преобладали кожные высыпания по типу подострой ККВ (ярко-красные колыцевидные высыпания с шелушением по краям); в иммунологическом анализе крови: анти-Ro/SS-A – 91,8 Ед/мл (норма 0–12 Ед/мл), другие антиядерные антитела не обнаружены. 26.02.2024 инициирована терапия анифилумабом (АФМ) в дозе 300 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели (всего проведено 4 введения). На фоне терапии отмечалось улучшение состояния: купированы кожные высыпания с исходом в гипер- и гипопигментацию; уменьшились боли в суставах; улучшилось общее самочувствие; не рецидивировал афтозный стоматит. Доза ПЗ была снижена с 20 до 15 мг/сут. к марта 2024 г. Терапия по месту жительства не продолжена по административным причинам. Вновь обострение кожных высыпа-

ний, артраптоз, эпизодов субфебрилитета отметила с июня 2024 г.; продолжалась терапия ПЗ в дозе 15 мг/сут., АЗА – 100 мг/сут., ГКХ – 400 мг/сут.

В сентябре 2024 г. – очередная госпитализация в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании: лейкоциты –  $2,8 \times 10^9/\text{l}$ ; анти-Ro/SS-A – 149,3 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл); содержание компонентов комплемента и а-дсДНК в норме. На 4-й день госпитализации пациентка отметила появление новых эритематозных пятен на коже верхних конечностей, лице и туловище. При осмотре врачом-дерматологом на коже лица, грудной клетки, живота, спины, верхних и нижних конечностей обнаружены эритематозные различного оттенка, розовые, слегка возвышающиеся инфильтрированные пятна, которые бледнели при диаскопии; посттравматические гиперпигментированные пятна на коже верхних и нижних конечностей, туловища. На слизистой полости рта в щечных областях выявлялись симметричные белесые кружевного вида пятна, сетка Уикхема; единичные афты на слизистых. Состояние было расценено как лихеноидная ККВ (ККВ/КПЛ – перекрестный синдром; рис. 1а, б) с поражением слизистых (рис. 1в, г).

Активность СКВ расценивалась как умеренная по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 5 баллов – за счет новой сыпи, поражения слизистых и лейкопении; умеренная по SLEDAS (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score) – 7,93. По шкале Easy-BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) активность симптомов была следующей: кожно-слизистые – В; мышечно-скелетные – D; сердечно-легочные – E; нейропсихиатрические – E; гематологические – C; желудочно-кишечные – E; офтальмологические – E; конституциональные – C; почечные – E. Наличие домена В только в одной системе органов подтверждает умеренную активность СКВ, отмеченную в SLEDAI-2K. Учитывая активность заболевания, прогрессирующее течение поражения кожи в рамках СКВ, хороший эффект от терапии АФМ в анамнезе, из-за лейкопении был отменен АЗА, возобновлена терапия АФМ 300 мг в/в капельно 1 раз в 4 недели – с хорошим эффектом: отмечалось уменьшение выраженности высыпаний и купирование поражения



Рис. 1. Пациентка Е., фотографии на 4-й день госпитализации: а, б – очаги лихеноидной красной кожной волчанки; в, г – поражение слизистой полости рта в щечных областях

слизистых. Пациентка выписана на амбулаторный этап с улучшением, продолжает терапию АФМ 300 мг 1 раз в 4 недели, ГКХ – 200 мг/сут., доза ПЗ снижена до 5 мг/сут.

### Клиническое наблюдение № 2

Пациентка С., 1982 года рождения (42 года). Считает себя больной с 2009 г. (27 лет), когда эпизодически стала отмечать одышку при обычной физической нагрузке. В 2011 г. (29 лет) – первая беременность, осложненная с 33-й недели гестации отеками без повышения артериального давления; родоразрешение путем экстренного кесарева сечения на 36-й неделе, гипоксия плода, родился мальчик (вес 1880 г, рост 44 см), лактация была подавлена. Состояние расценивалось акушерами как преэклампсия. Через 2–3 месяца после выписки из роддома рецидив одышки при обычной физической нагрузке, общая слабость, периодически – боли в суставах кистей.

В 2012–2013 гг. (30–31 год) наблюдалась у пульмонолога в связи с жалобами на одышку. В анализах: С-реактивный белок (СРБ) – 56,9 мг/л (норма 0–5 мг/л); гиперпротеинемия – 91 г/л; антинуклеарные антитела (АНА) – 17 Ед/мл (норма 0–1 Ед/мл); а-дсДНК – 31 Ед/мл (норма 0–20 Ед/мл). По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) отмечался базальный пневмофирбоз, интерстициальное поражение легких по типу «матового стекла». По месту жительства рабочим диагнозом было интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), и с апреля 2013 г. назначен МП в дозе 12 мг/сут. В октябре 2013 г. направлена на стационарное лечение в клинику пульмонологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский государственный университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, где, учитывая наличие артрита, изменений в легких и иммунологических нарушений, выставлен диагноз: СКВ в сочетании с СШ. Проведена биопсия кожно-мышечного лоскута, по результатам которой исключена воспалительная миопатия. В 2014 г. отмечен однократный эпизод эписклерита. С марта по ноябрь 2014 г. ежемесячно проводилась пульс-терапия МП 1000 мг + циклофосфамид 1000 мг (суммарно 6 г); получала МП 8 мг/сут. – с хорошим эффектом в отношении одышки и артрита. К декабрю 2014 г. дозу МП снизила с 8 до 4 мг/сут.; была инициирована терапия ритуксимабом (Мабтера): 2000 мг в декабре 2014 г. и 2000 мг в августе 2015 г. Было зарегистрировано развитие НЯ в виде рецидивирующего распространенного фурункулеза через месяц после введения ритуксимаба. По поводу фурункулеза неоднократно проводилось хирургическое лечение; процесс разрешился в течение последующих 6 месяцев. В 2015–2017 гг. отмечалась ремиссия заболевания, продолжала принимать МП в дозе 4 мг/сут. с постепенным снижением до 1 мг/сут. к октябрю 2017 г. (эта доза не менялась до мая 2021 г.). В 2018–2019 гг. после отдыха в Тунисе (инсоляция) отмечала появление генерализованной крапивницы, симптомы которой полностью купировались самостоятельно. С мая 2021 г. стала отмечать эпизоды фебрильной лихорадки 1–2 раза в месяц с появлением эритематозных высыпаний на коже генерализованного характера с исходом в гиперпигментацию, усиленное выпадение волос. Принимала антигистаминные препараты с недостаточным эффектом. Отмечалась тромбоцитопения –  $99 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ – 60 мм/ч, гипергамма-глобулинемия – 23,58 г/л, а-дсДНК и другие антиядерные антитела

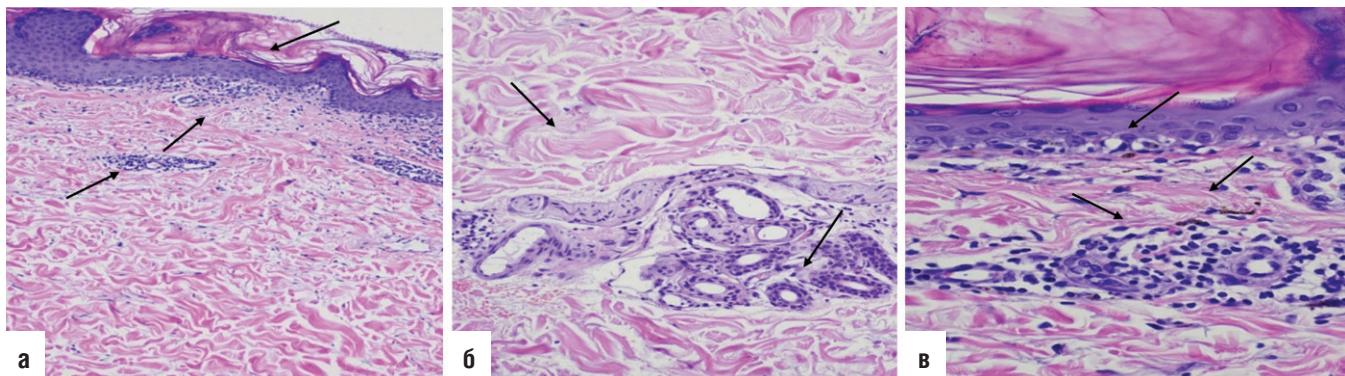
не выявлялись. Доза МП была увеличена с 1 до 4 мг/сут., после чего нормализовалась температура тела. Однако периодически отмечалось самопроизвольное появление неспецифических высыпаний на коже туловища: округлые ярко-красные пятна, зудящие, с исходом в гиперпигментацию. В октябре – ноябре 2022 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИРим. В.А. Насоновой. Отмечались генерализованное сетчатое ливедо и яркие подошвенные капилляриты. Указание на преэккламсию в анамнезе во время беременности потребовало исключения антифосфолипидного синдрома. При обследовании: антифосфолипидные антитела (аФЛ) не обнаружены; АНФ (НЕр-2) – 1/2560; а-дсДНК – 63,7 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл); IgG – 15,3 г/л; С3-компонент комплемента – 0,692 г/л (норма 0,90–1,800 г/л); С4-компонент комплемента – 0,072 г/л (норма 0,10–0,40 г/л); анти-Ro/SS-A – 112,4 Ед/мл (норма 0–25,0 Ед/мл); антитела к антигену Smith (анти-Sm) >200,0 Ед/мл (норма 0–25,0 Ед/мл). По КТ ОГК (09.11.2022) в наддиафрагмальных отделах нижних долей с двух сторон и в средней доле справа отмечались преимущественно субплевральные фиброзные линейные изменения, без динамики в сравнении с исследованием от 25.12.2020. Были пересмотрены препараты биопсии кожи от 2013 г.: эпидермис тонкий, с папилломатозом, рыхлым кератозом; в сетчатом слое – единичные лимфоидные клетки; коллагеновые волокна дермы с фиброзом, степень которого определить затруднительно; периваскулярно определяется скучная лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация стенок сосудов. Микроскопические изменения, которые трактовались как слабо выраженная васкулопатия.

Повторно выполнена биопсия кожи в связи с нетипичным ее поражением и прогрессированием высыпаний. Микроскопически лоскут кожи полнослойный, с придатковыми структурами и подкожной жировой клетчаткой (рис. 2).

При сравнении с исследованием от 2013 г. в микроскопической картине отмечалась отрицательная динамика. Выявились интравазальные микротромбы, что наряду с вышеописанными изменениями может наблюдаться при лихеноидной ККВ.

За время болезни пациентка имела следующие критерии СКВ (SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012): поражение кожи (лихеноидная ККВ, подошвенные капилляриты), суставов (артралгии); гематологические нарушения (однократно тромбоцитопения); иммунологические нарушения (повышение уровня а-дсДНК, высокопозитивная концентрация анти-Sm, АНФ). Внекритериальными признаками являлись ИЗЛ и офтальмологические проявления (однократно эписклерит), которые могут рассматриваться в рамках как СКВ, так и СШ. Был подтвержден диагноз СШ с поражением слезных и слюнных желез; ИЗЛ со снижением диффузионной способности легких средней степени, с иммунологическими нарушениями. Клинических признаков активности СКВ (в т. ч. новых активных высыпаний) не было, но отмечались высокий уровень анти-Sm и гипокомплементемия. Высокие титры АНФ и анти-Ro/SS-A ассоциированы с наличием СШ. В качестве терапии продолжен прием МП в дозе 4 мг/сут., ГКХ – 200 мг/сут., который был отменен в связи с развитием крапивницы. Другая терапия не была назначена в связи с планируемой консультацией гематолога на амбулаторном этапе (гипергамма-глобулинемия в анамнезе).

## Описание случая



**Рис. 2.** Лихеноидная красная кожная волчанка (кожа). а – тонкий покровный многослойный плоский эпителий; кератоз; лимфоплазмоцитарная периваскулярная и сосочкового слоя воспалительная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 100$ . б – фиброзированные коллагеновые волокна сосочкового слоя кожи; клетки воспалительного инфильтрата между придатковыми структурами; окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 200$ . в – выраженный кератоз; вакуольная дистрофия клеток базального слоя эпителия; мелкоочаговые отложения пигмента в сетчатом слое; лимфоплазмоцитарная периваскулярная воспалительная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; ув.  $\times 400$



**Рис. 3.** Пациентка С., высыпания в феврале 2024 г., до начала терапии анифрулумабом и микофенолата мофетилом



**Рис. 4.** Пациентка С., динамика высыпаний в октябре 2024 г. на фоне терапии преднизолоном, микофенолатом мофетилом и анифрулумабом

До июня 2023 г. отмечала периодически рецидивирующие высыпания на коже живота, груди и нижних конечностей (бедра) с исходом в гиперпигментацию. Летом 2023 г. после инсоляции (отдых в Таиланде) отметила обострение в виде значимого увеличения площади поражения кожи и усиления яркости высыпаний на коже. Прием антигистаминных препаратов – с неполным эффектом. В ноябре 2023 г. осмотрена врачом-гематологом после иммунохимического исследования белков сыворотки крови и мочи. Учитывая отсутствие белка Бенс-Джонса, парапротеинемический гемобластоз был исключен. Суточная протеинурия в это время составляла 0,818 г/сут.

В феврале 2024 г. госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. При обследовании выявлено увеличение СОЭ до 140 мм/ч; С3-компонент комплемента – 0,540 г/л (норма 0,9–1,8 г/л); С4-компонент комплемента – 0,091 г/л (норма 0,1–0,4 г/л); а-дсДНК в норме; суточная протеинурия – 0,9 г/сут. При осмотре выявлялись высыпания папулезного характера розового и местами коричневого цвета с тенденцией к слиянию на коже спины, пятна гиперпигментации на коже туловища, верхних и нижних конечностей, на коже по разгибательным поверхностям обоих локтевых суставов с переходом на кожу плеч, предплечий, а также древовидное ливедо. Дерматологом состояние расценено как перекрестный синдром: лихеноидная ККВ/КПЛ (рис. 3). В связи с протеинурией проведена нефробыопсия. Учитывая клинико-лабораторную картину и данные иммунофлуоресцентного исследования (свечение всех классов иммуноглобулинов и компонентов комплемента – «full-house»), морфологическая картина соответствовала V классу волчаночно-го нефрита. Принято решение продолжить прием МП в дозе 4 мг/сут. с присоединением микофенолата мофетила (ММФ) в дозе 1000 мг/сут. с последующим увеличением дозы до 2000 мг/сут. и АФМ – 300 мг в/в капельно 1 раз в месяц. Введение инициировано 26.02.2024 – перенесла удовлетворительно.

На фоне терапии АФМ, ММФ и МП в динамике через 8 месяцев новые высыпания не выявлялись, прежние элементы сыпи значительно регressedировали и стали светлее (рис. 4), протеинурия оставалась на уровне до 0,5 г/сут.

## Обсуждение

Красная волчанка — это общий термин для группы хронических, рецидивирующих аутоиммунных заболеваний, проявляющихся в двух основных формах: СКВ, которая поражает несколько органов, и ККВ, которая ограничивается кожей и слизистыми оболочками. ДКВ среди ККВ наиболее часто поражает слизистую оболочку полости рта, и последующие ее изменения классифицируются как лихеноидные из-за близкого клинического сходства с КПЛ, характеризующимся такими признаками, как бляшки, петехии и эрозии/язвы [13]. При гистологическом исследовании — как при ДКВ, так и при КПЛ — обнаруживаются неполное орогование эпителия, субэпителиальная лимфоцитарная инфильтрация и наличие цитоидных телец в зернистом и ороговевшем слоях. Из-за сходства между ККВ и КПЛ клиницисты сталкиваются со значительными трудностями при дифференциальной диагностике. По мнению некоторых авторов, различий в клинических проявлениях практически не существует, а надежные диагностические тесты недоступны [14]. Развитие КПЛ, как и СКВ, наблюдается, как правило, преимущественно у молодых женщин (пик заболеваемости КПЛ приходится на 30–50 лет). В общей структуре дерматологических заболеваний КПЛ составляет 1,5–2,5%, а частота поражения слизистой оболочки полости рта может достигать 32% [15–17]. КПЛ является гетерогенным заболеванием. Выделяют гиперкератотический, кольцевидный, буллезный, пигментный и атрофический варианты [18, 19]. Лихеноидные заболевания составляют многочисленную группу, в которую включают лихеноидные лекарственные реакции, лихеноидный кератоз, *lichen nitidus* (нитидный лишай), склероатрофический лишай, *lichen striatus* (полосатый лишай) [20]. Дифференциальная диагностика проявлений ДКВ и КПЛ представлена в таблице 2 [13–22].

В настоящее время КПЛ рассматривается как аутоиммунное заболевание, при котором экспрессия неидентифицированного антигена кератиноцитами базального слоя кожи приводит к активации и миграции в кожу Т-лимфоцитов с формированием иммунного ответа и воспалительной реакции [21, 22]. В развитии данного заболевания существенная роль принадлежит клеткам Лангерганса (вну-

триэпидермальные макрофаги), которые являются подтипом дендритных клеток. В результате активации эти клетки приобретают способность представлять Т-клеткам аутоантигены и продуцировать ряд провоспалительных цитокинов: интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ряд других [23, 24]. Последние активируют эндотелиальные клетки, что приводит к синтезу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecules 1), способствующих миграции нейтрофилов и лимфоцитов в пораженный участок, и активируют продукцию Th1-лимфоцитами интерферона (ИФН)  $\gamma$  [23]. Накопленные данные свидетельствуют о ведущей роли цитокинов в патогенезе КПЛ [23]. Прием лекарственных препаратов (в особенности бета-блокаторов, НПВП, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сульфонилмочевины, антималярийных препаратов, пеницилламина и тиазидных диуретиков) может спровоцировать развитие КПЛ *de novo* [25, 26].

Ультрафиолетовый (УФ) свет играет одну из центральных ролей в патогенезе СКВ, вызывая апоптоз кератиноцитов, транспорт нуклеопротеидных аутоантигенов на поверхность кератиноцитов и высвобождение воспалительных цитокинов (включая ИФН, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-17). Повышенный уровень ИФН, особенно ИФН I типа, играет центральную роль в развитии СКВ [27, 28]. В работе J. Menke и соавт. [29] было обнаружено, что антитела к нуклеосомам (как к компоненту а-ДНК) связываются с кератиноцитами. При обработке этих клеток УФ-излучением они обладали повышенной экспрессией апоптотических телец, состоящих из ядерных антигенов, таких как SS-A (Ro 60 kDa), что приводило к отложению анти-Ro/SS-A (Ro 52 kDa) на отмирающих кератиноцитах в дермо-эпидермальных соединениях у пациентов с ККВ [30].

Поражение слизистой оболочки полости рта при СКВ (слизистой щек, неба, десен и губ) проявляется в виде изъязвления или эритемы, окруженной белыми пятнами и телеангиэкзазиями по периферии, а при поражении губ могут также наблюдаться пигментация, эрозии, чешуйки и геморрагические изменения [29, 30]. Поскольку патология слизистой полости рта может напоминать лихеноидный лишай как клинически, так и гистологически,

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика проявлений дискоидной красной волчанки и красного плоского лишая

Признаки	Красный плоский лишай	Дискоидная красная волчанка
Форма высыпаний	Плоские, многоугольные папулы с блестящей поверхностью	Бляшки с гиперкератозом, часто — с фолликулярными пробками
Цвет	Фиолетовый, лиловый, красновато-синий	Красный, с прогрессирующим побледнением в центре
Локализация	Запястья, предплечья, голени, слизистые, ногти	Лицо, уши, волосистая часть головы, редко — туловище
Зуд	Часто выраженный	Обычно отсутствует или минимальный
Рубцевание	Нет	Часто с рубцовой атрофией
Алопеция	Возможна алопеция, но обратимая	Очаговая атрофическая алопеция, необратимая
Слизистые оболочки	Белые сетчатые полоски (симптом Уикхема), язвы	Реже поражаются, могут быть эритема и атрофия
Дерматоскопия	Белые линии (сетчатый рисунок Уикхема), равномерная розовато-фиолетовая окраска фона, отсутствие сосудистого рисунка, очаги гиперpigментации. При эрозивно-язвенной форме (на слизистых) — зона эритемы, небольшие участки кровоизлияний, белые радиальные полосы вокруг язв (сеточка Уикхема)	Фолликулярные гиперкератотические пробки, выраженные телеангиэкзазии, диффузная или пятнистая белая структура (фиброзная ткань), желто-оранжевые очаги (сальные железы в атрофичной коже), гиперpigментация, очаги белого цвета (рубцовая атрофия). Дополнительные признаки: шелушение по периферии, отсутствие сетчатого рисунка, редкие точечные сосуды
Гистологические изменения	Базальная вакуолизация, гиперкератоз, «пиловидная» форма дермо-эпидермального соединения	Атрофия эпидермиса, утолщение базальной мембранны, воспаление вокруг придатков кожи

необходима дифференциальная диагностика. Хотя это и не специфично, в целом воспалительный процесс при ККВ более диффузный, периваскулярный, с более глубокой локализацией под эпителием, с толстой PAS (periodic acid – Schiff) положительной субстанцией под фундальной мембраной и субэпителиальным отеком по сравнению с КПЛ, что сопровождается специфическими результатами иммунофлуоресценции [29, 31]. Обнаруживаемые при гистологическом исследовании полосы лимфоцитов и гистиоцитов в поверхностной дерме, которая часто заслоняет дермально-эпидермальный переход, могут встречаться как при изолированном КПЛ, так и при СКВ [12]. В представленных клинических наблюдениях нами описаны редкие случаи поражения кожи при СКВ – сочетание лихеноидной ККВ и КПЛ. Этот перекрестный кожный синдром встречается крайне редко, что делает наши наблюдения интересными для дальнейшего изучения механизмов взаимодействия аутоиммунных процессов, лежащих в основе данных заболеваний. Описанные случаи подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к диагностике и терапии, учитывая сложность их клинического течения.

Повышение уровня ИФН I типа играет важную роль в механизме поражения кожи при СКВ и, в частности, ККВ [32–34]. АФМ – первый в своем классе глобальный ингибитор ИФН I типа, недавно одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения СКВ в дополнение к стандартной терапии [35]. Согласно результатам исследований его эффективности и безопасности (MUSE, TULIP-1 и TULIP-2), назначенный в дополнение к стандартной терапии АФМ может снизить потребность в ГК и уменьшить активность СКВ, особенно кожных и костно-мышечных проявлений, при приемлемом профиле безопасности [36–38]. По данным российского исследования эффективности и безопасности АФМ, его назначение оправданно больным СКВ с умеренной активностью по SLEDAI-2K с преимущественным поражением кожи и ее придатков, полиартритом

и иммунологическими нарушениями при непереносимости/неэффективности предшествующей терапии и невозможности достижения низких среднесуточных доз пероральных ГК [39]. Назначение АФМ у наших пациентов было оправдано клинической ситуацией и подтверждено при наблюдении за пациентами в динамике его эффективности в отношении клинических проявлений поражения кожи, нормализации гематологических нарушений без прогрессирования волчаночного нефрита V класса у пациентки во втором клиническом наблюдении.

### Заключение

Перекрестный синдром лихеноидной ККВ/КПЛ – редкое сочетание двух дерматозов. Трудности диагностики overlap-синдрома заключаются в неспецифичности клинической и гистологической картины, необходимости тщательного иммунологического обследования, не всегда доступного в условиях рутинного амбулаторного приема. Единых рекомендаций по диагностике и лечению кожного перекрестного синдрома (лихеноидной ККВ и КПЛ) не разработано. По данным наших наблюдений, АФМ может успешно применяться для лечения СКВ у пациентов с лихеноидной ККВ в сочетании с КПЛ.

Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РК 125020501434-1.

### Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Пациентами подписано информированное согласие на использование фотографий в качестве обучающего материала.

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
2. 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 = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397–412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
3. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus: A review for the rheumatologist. *J Rheumatol*. 2023;50(1):27–35. doi: 10.3899/jrheum.220089
4. Niebel D, de Vos L, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: An update on pathogenesis and future therapeutic directions. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(4):521–540. doi: 10.1007/s40257-023-00774-8
5. Шумилова АА, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Индексы активности поражения и повреждения кожи у пациентов с системной красной волчанкой – CLASI и R-CLASI. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):203–215. [Shumilova AA, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Travkina EI, Reshetnyak TM. Indexes of skin activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – CLASI and R-CLASI. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):203–215 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-203-215
6. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4(4):471–475. doi: 10.1016/s0190-9622(81)80261-7
7. Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 1: классификация, этиология, патогенез. *Современная ревматология*. 2022;16(3):7–13. [Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 1: Classification, etiology, pathogenesis. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(3):7–13. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-3-7-13
8. Шумилова АА, Травкина ЕИ, Решетняк ТМ. Поражение кожи при системной красной волчанке. Часть 2: клинические и гистологические особенности. *Современная ревматология*. 2022;16(4):7–14. [Shumilova AA, Travkina EI, Reshetnyak TM. Skin lesions in systemic lupus erythematosus. Part 2: Clinical and histological features. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(4):7–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-7-14
9. McParland H. Oral lichenoid and lichen planus-like lesions. *Prim Dent J*. 2016;5(1):34–39. doi: 10.1177/205016841600500103

10. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, Saito R, Hsu CK, Bhargava K, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses: Clinical overview and molecular basis. *J Am Acad Dermatol.* 2018;79(5):789-804. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.010
11. Николаева МЮ, Монахов КН, Соколовский ЕВ. Перекрестный синдром красный плоский лишай/красная волчанка. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022;98(2):63-72. [Nikolaeva MY, Monakhov KN, Sokolovskiy EV. Lichen planus-lupus erythematosus overlap syndrome. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2022;98(2):63-72 (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1296
12. Gru AA, Salavaggione AL. Lichenoid and interface dermatoses. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(3):237-249. doi: 10.1053/j.semfp.2017.03.001
13. Wang R, Zhang X, Wang S. Differential genotypes of TNF- $\alpha$  and IL-10 for immunological diagnosis in discoid lupus erythematosus and oral lichen planus: A narrative review. *Front Immunol.* 2022;13:967281. doi: 10.3389/fimmu.2022.967281
14. Rakhshan A, Toossi P, Amani M, Dadkhahfar S, Hamidi AB. Different distribution patterns of plasmacytoid dendritic cells in discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris demonstrated by CD123 immunostaining. *An Bras Dermatol.* 2020;95(3):307-313. doi: 10.1016/j.abd.2019.11.005
15. Gupta MK, Lipner SR. Review of nail lichen planus: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Dermatol Clin.* 2021;39(2):221-230. doi: 10.1016/j.det.2020.12.002
16. Дороженок ИЮ, Снарская ЕС, Михайлова М. Красный плоский лишай и сопряженные с зудом психосоматические расстройства. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2021;24(6):543-551. [Dorozhenok IY, Snarskaya ES, Mikhailova M. Lichen planus and itch-related psychosomatic disorders. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2021;24(6):543-551 (In Russ.)]. doi: 10.17816/dv100612
17. Tekin B, Xie F, Lehman JS. Lichen planus: What is new in diagnosis and treatment? *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(5):735-764. doi: 10.1007/s40257-024-00878-9
18. Снарская ЕС, Проскурина МВ, Бобров МА, Молочкова ЮВ. Клинико-морфологические особенности пигментной формы красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2013;16(5):40-43. [Snarskaya ES, Proskurina MV, Bobrov MA, Molochkova YV. Clinical and morphologic features of the pigmented lichen planus. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013;16(5):40-43 (In Russ.)]. doi: 10.17816/dv36850.
19. Родионов АН (ред.) Клиническая дерматология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Rodionov AN (ed.) Clinical dermatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
20. Kusari A, Ahluwalia J. Lichen planus. *N Engl J Med.* 2018;379(6):567. doi: 10.1056/NEJMcm1802078
21. Федотова КЮ, Жукова ОВ, Круглова ЛС, Пташинский РИ. Красный плоский лишай: этиология, патогенез, клинические формы, гистологическая картина и основные принципы лечения. *Клиническая дерматология и венерология.* 2014;12(6):9-20. [Fedotova KIu, Zhukova OV, Kruglova LS, Ptashinskii RI. Lichen ruber planus: Etiology, pathogenesis, clinical entities, histological pattern and the main treatment principles. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology.* 2014;12(6):9-20 (In Russ.)]. doi: 10.17116/klinderma201469-19
22. Solimani F, Forchhammer S, Schloegl A, Ghoreschi K, Meier K. Lichen planus – a clinical guide. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(6):864-882. doi: 10.1111/ddg.14565
23. Louisy A, Humbert E, Samimi M. Oral lichen planus: An update on diagnosis and management. *Am J Clin Dermatol.* 2024;25(1):35-53. doi: 10.1007/s40257-023-00814-3
24. Nogueira PA, Carneiro S, Ramos-e-Silva M. Oral lichen planus: An update on its pathogenesis. *Int J Dermatol.* 2015;54(9):1005-1010. doi: 10.1111/ijd.12918
25. McDermott E, Solomon N, Silva AM, Khoshpouri P. Lichen planus. *Radiographics.* 2023;43(4):e220200. doi: 10.1148/rgr.220200
26. Nosratzehi T. Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(5):1161-1167. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1161
27. McGrath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation therapy for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2017;26(12):1239-1251. doi: 10.1177/0961203317707064
28. Wang PW, Hung YC, Lin TY, Fang JY, Yang PM, Chen MH, et al. Comparison of the biological impact of UVA and UVB upon the skin with functional proteomics and immunohistochemistry. *Antioxidants (Basel).* 2019;8(12):569. doi: 10.3390/antiox8120569
29. Menke J, Hsu MY, Byrne KT, Lucas JA, Rabacal WA, Croker BP, et al. Sunlight triggers cutaneous lupus through a CSF-1-dependent mechanism in MRL-Fas(lpr) mice. *J Immunol.* 2008;181(10):7367-7379. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.7367
30. Oke V, Vassilaki I, Espinosa A, Strandberg L, Kuchroo VK, Nyberg F, et al. High Ro52 expression in spontaneous and UV-induced cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol.* 2009;129(8):2000-2010. doi: 10.1038/jid.2008.453
31. Salah E. Clinical and dermoscopic spectrum of discoid lupus erythematosus: Novel observations from lips and oral mucosa. *Int J Dermatol.* 2018;57(7):830-836. doi: 10.1111/ijd.14015
32. Źychowska M, Reich A. Chronic cutaneous lupus erythematosus in a white population: Dermoscopic characteristics by clinical subtype, lesion location and disease duration. *Dermatol Ther (Heidelberg).* 2022;12(9):2117-2133. doi: 10.1007/s13555-022-00786-y
33. Andreadis D, Pavlou A, Vakirlis E, Anagnostou E, Vrani F, Poulopoulos A, et al. Actinic cheilitis may resemble oral lichenoid-type lesions or discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(10):891-892. doi: 10.1007/s00403-021-02194-2
34. Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC, Xing X, Liu J, Liang Y, et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1653-1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
35. Loncharich MF, Robertson I. Anifrolumab in systemic lupus erythematosus. *Drugs Today (Barc).* 2023;59(2):53-61. doi: 10.1358/dot.2023.59.2.3521876
36. Chatham WW, Furie R, Saxena A, Brohawn P, Schwetje E, Abreu G, et al. Long-term safety and efficacy of anifrolumab in adults with systemic lupus erythematosus: Results of a phase II open-label extension study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(5):816-825. doi: 10.1002/art.41598
37. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al.; TULIP-1 Study Investigators. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* 2019;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1
38. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richiez C, et al.; TULIP-2 Trial Investigators. Trial of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
39. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Шкиреева СЮ, Лила АМ. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифрумаба. *Современная ревматология.* 2023;17(6):14-21. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, Nikishina NY, Shkireeva SY, Lila AM. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(6):14-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-14-21

**Шолкина П.О. ORCID:** <https://orcid.org/0009-0002-0634-5627>

**Шумилова А.А. ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>

**Травкина Е.И. ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6399-8766>

**Семенова Л.А. ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1782-7763>

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

# 16-й Международный конгресс по системной красной волчанке (LUPUS 2025)

А.А. Шумилова

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

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow,  
Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:**  
Шумилова Анастасия Александровна,  
**dr.anashumilova**  
**@gmail.com**  
**Contacts:**  
Anastasiia Shumilova,  
**dr.anashumilova**  
**@gmail.com**

Поступила 07.07.2025  
Принята 16.09.2025

На конгрессе LUPUS 2025 были представлены новейшие данные по системной красной волчанке (СКВ): обновлен алгоритм терапии кожных форм, для волчаночного нефрита предложена ранняя тройная схема терапии и сделан акцент на стандартизированные гистологические критерии ответа. Выделены новые биомаркеры, использование которых позволяет улучшить стратификацию больных. Представлен консенсусный проект рекомендаций по терапии 24 редких проявлений СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, волчаночный нефрит, антифосфолипидный синдром, биомаркеры

**Для цитирования:** Шумилова АА. 16-й Международный конгресс по системной красной волчанке (LUPUS 2025). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):532–538.

## PARTICIPATION IN THE 16th INTERNATIONAL CONGRESS ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (LUPUS 2025)

Anastasiia A. Shumilova

The LUPUS 2025 Congress showcased cutting-edge data on systemic lupus erythematosus (SLE). Highlights included an updated step-wise treatment algorithm for cutaneous lupus, the proposal of an early triple-therapy regimen for lupus nephritis with standardized histologic response criteria, and the identification of novel biomarkers that enhance patient stratification. In addition, an expert consensus provided therapeutic guidance for 24 rare SLE manifestations.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, antiphospholipid syndrome, biomarkers

**For citation:** Shumilova AA. 16th international congress on systemic lupus erythematosus (LUPUS 2025). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):532–538 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2025-532-538

## Введение

С 21 по 24 мая 2025 года в Торонто (Канада) прошел 16-й Международный конгресс LUPUS 2025 по системной красной волчанке (СКВ), объединивший более 1000 участников из 65 стран. Конгресс стал ключевой площадкой для представления последних научных достижений в изучении патогенеза, поиске новых биомаркеров и возможностей терапии основных проявлений СКВ: различных форм красной кожной волчанки (ККВ) и волчаночного нефрита (ВН). Особое внимание уделялось репродуктивным аспектам, трансляционным исследованиям, новым терапевтическим мишеням и персонализированной медицине.

От ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой было представлено 12 постерных докладов от лаборатории тромбовоспаления, лаборатории СКВ, лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний.

**Секция «Рефрактерное поражение кожи» включала в себя 2 доклада профессоров-дерматологов Cheryl Rosen и Victoria P. Werth.**

Лечение ККВ строится по ступенчатому принципу. Базой терапии остаются немедикаментозные меры – строгая фотопротекция, отказ от курения – в сочетании с топическими средствами: глюкокортикоидными (ГК) мазями или ингибиторами кальциневрина (такролимус, пимекролимус). Если местная терапия недостаточно эффективна, назначаются антималярийные препараты (гидроксихлорохин или хлорхин) и при необходимости – короткий курс низких доз ГК. При рефрактерном течении возможно назначение «классической» иммунодепрессивной терапии, включая метотрексат, миофенолата мофетил, азатиоприн (как альтернатива во время беременности со слабым влиянием на кожные проявления), либо иммуномодуляторов – леналидомида/ибердомида, особенно эффективных при дискоидной форме. Для тяжелых проявлений ККВ возможно применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП): белимумаба, демонстрирующего наибольший эффект при кожном васкулите; ритуксимаба – при буллезных и рефрактерных поражениях; анифрумаба, подавляющего интерфероновый каскад и статистически значимо снижающего индекс активности (ИА), индекс площади (ИП) и тяжесть кожной волчанки (CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index). Алгоритм терапии различных форм ККВ представлен на рисунке 1.



**Рис. 1.** Алгоритм терапии различных форм красной кожной волчанки: ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; JAK – янус-киназа (*Janus-kinase*)

Стоить отметить, что, согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г., лечение кожных проявлений при СКВ должно включать топическую терапию (ГК, ингибиторы кальциневрина) (2b/B), антималярийные препараты (гидроксихлорохин) (1a/A) и/или, при необходимости, системные ГК (4/C), метотрексат (1b/B), миофенолата мофетил (4/C), с ранним применением ГИБП как второй линии терапии – анифрулумаб (1a/A) или белимумаб (1a/B) [1]. При этом в случае беременности, согласно рекомендациям EULAR по применению антиревматических препаратов в репродуктивном периоде, при беременности и лактации от 2024 г., возможно назначение белимумаба [2].

В текущих клинических исследованиях активно изучаются новые таргетные препараты: энпаторан (ингибитор TLR7/8), деукравацининиб (ингибитор TYK2), а также литифилимаб (анти-BDCA2) и дадилимаб (анти-ИЛ7), нацеленные на плазмоцитоидные дендритные клетки.

По мере интенсификации терапии важно регулярно оценивать динамику по шкале CLASI-ИА/CLASI-ИП, контролировать побочные эффекты антималярийных препаратов (ретинопатия), учитывать инфекционный и кардиоваскулярный риск. Такой поэтапный, патогенетически обоснованный подход позволяет индивидуализировать лечение ККВ при СКВ и добиться стойкого клинического улучшения [3–6].

#### Волчаночный нефрит

Во всех современных рекомендациях (EULAR, Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Инициативе по улучшению глобальных исходов лечения пациентов с хронической болезнью почек (KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes))

при обсуждении терапии ВН в центре внимания находится переход от последовательной эскалации к комбинированной терапии с применением гидроксихлорохина, короткого курса лечения низкими или средними дозами ГК, миофенолата мофетила и одного из ГИБП или ингибиторов кальциневрина (воклоспорин, такролимус), реже – циклоспорина А [1, 7, 8]. Используются два основных «якоря»: воклоспорин (ингибитор кальциневрина нового поколения) – преимущественно для быстрой индукции ремиссии и белимумаб – как иммуномодулятор для поддержания ответа. Дополнительно в схемы терапии могут быть включены ритуксимаб или обинутузумаб (оба назначаются вне зарегистрированных показаний (off-label)) [1, 9–11]. Представлены первые результаты анализов после завершения основных исследований (*post hoc*): стартовое назначение тройной комбинированной терапии сокращает медианное время до частичной ремиссии до <12 недель, до полной ремиссии – до 24–36 нед. ( $p<0,01$  против стандартной двойной терапии) [12].

Систематический обзор Сети клинических исследований по ВН (LNTN, Lupus Nephritis Trials Network) за 2000–2022 гг. предложил морфологические критерии ответа и ремиссии при ВН, подчеркивая необходимость проведения повторной нефробиопсии, поскольку клинические показатели нередко не отражают истинную активность заболевания. Гистологический ответ рекомендовано оценивать по ИА и индексу хронизации (ИХ) Национальных институтов здравоохранения (NIH, National Institutes of Health), где признаком улучшения считается снижение ИА $>50\%$  до  $\leqslant 3$ , признаком ремиссии – ИА=0, а ИА $>4$  или ИХ $>4$  ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Эти стандартизованные определения предназначены для исследований и обеспечивают сопоставимость данных клинических испытаний и наблюдательных когорт.

Повторная нефробиопсия как инструмент стратификации позволяет корректировать иммуносупрессивную терапию, прогнозировать обострение (увеличение ИА NIH $\geq 2$  повышает риск обострения СКВ в 3,4 раза) и рекомендована всем пациентам с остаточной суточной протеинурией  $>0,7$  г/сут. [13].

### Лабораторный индекс хрупкости (FI-Lab)

Заслуживает внимания индекс хрупкости (FI-Lab, Frailty Index using laboratory test data) разработанный для пациентов с СКВ на основе 30 лабораторных показателей, каждый из которых оценивается в баллах в зависимости от наличия отклонений от референсных значений («есть» – 1 балл; «нет» – 0 балл) с расчетом итоговой суммы. Хрупкость по FI-Lab ( $>0,21$ ) ассоциировалась с повышенным риском смертности (отношение рисков – 3,71) и ускоренным накоплением органного повреждения (отношение частот наступления события – 2,26). Индекс FI-Lab оказался более значимым предиктором смертности, чем клинический индекс хрупкости, предложенный Международной группой сотрудничающих клиник по СКВ (SLICC-FI, Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index), а в модели с комбинированным использованием FI-Lab и SLICC-FI улучшалась прогностическая точность [14, 15].

### ANA Reader<sup>©</sup> – система машинного обучения для классификации АНА-паттернов

Антинуклеарные антитела (АНА) являются семейством аутоантител к различным компонентам ядра клетки и обычно разделяются на две группы: 1) антитела к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК), гистонам и нуклеосомам; 2) антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (ENA, extractable nuclear antigens). Международный комитет консенсуса по паттернам АНА (ICAP, International Consensus on ANA Patterns) [16] в 2014–2015 гг. описал 28 типов паттернов, зафиксированных при определении АНА в непрямой реакции иммунофлюоресценции. Модернизированная версия ICAP 2018–2019 гг. добавила к ним 29-ю модель, проверенную экспертами [17, 18]. Типы паттернов обозначаются аббревиатурой AC (anti-cell) и числом. Среди всех ядерных паттернов, наблюдаемых при анализе АНА на HEp-2, основными и минимально обязательными для идентификации любой лабораторией во время рутинного анализа являются гомогенные (AC-1), пятнистые (подтипы, о которых должны сообщать лаборатории экспертов уровня, – AC-2, -4, -5), центромерные (AC-3) и ядрышковые (подтипы экспертов уровня – AC-8, -9, -10).

В докладе May Choi была представлена модель ANA Reader<sup>©</sup>, способная автоматически классифицировать паттерны АНА на основе машинного обучения (исследование включало в себя 13 671 изображение исследований АНА). Проводилась дифференцировка между AC-2 (антитела к DFS-70 (анти-DFS70)) и AC-4 и AC-30. AC-2 ассоциированы с анти-DFS70, но при наличии сопутствующих аутоантител возможен ложнопозитивный результат; AC-4 ассоциированы с наличием антител к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A (Ro) (анти-Ro/SS-A), цитоплазматическому ядерному антигену SS-B (La) (анти-La/SS-B), Mi-2 (анти-Mi-2), TIF1 $\gamma$  (анти-TIF1 $\gamma$ ), TIF1 $\beta$  (анти-TIF1 $\beta$ ), Ku (анти-Ku); AC-30 – реже встречающийся паттерн, ассоциированный с анти-дсДНК, антителами к нуклеосомам, Ro60/SS-A. Интерпретация результата определения АНА с помощью ANA Reader<sup>©</sup> отличалась высокой точно-

стью (точность – 92,9%, чувствительность – 83,7%, специфичность – 89%) и превосходила существующий алгоритм при сравнении времени, затраченного на определение паттерна АНА (1–2 минуты против 1 часа, требующегося врачу-лаборанту с более чем 30-летним опытом). Автоматизация распознавания типов АНА открывает новые горизонты для ранней диагностики и стратификации. Будущие направления включают разработку более полной модели с 13 паттернами экспертного уровня и оригинальными изображениями. Ожидается, что производительность модели будет улучшаться по мере продолжения ее тренировки на большем количестве изображений и использовании различных методов расширения данных [19–21].

### Перспективы низкодозной терапии интерлейкином 2

Одно из наиболее обсуждаемых направлений LUPUS 2025 – восстановление регуляторных Т-клеток (Treg) с помощью применения низкодозного интерлейкина (ИЛ) 2. Было показано, что у пациентов с СКВ наблюдается истощение Treg-клеток, особенно при высоком уровне интерферонового (ИФН) автографа. Главный механизм – селективная стимуляция Treg-клеток, тогда как эффекторные Т-клетки и естественные киллерные (NK, natural killer) клетки практически не активируются при применении низких доз ИЛ-2, что приводит к восстановлению иммунологического гомеостаза. Использование низких доз ИЛ-2 (от 0,5 до 1,5 млн МЕ) в исследовательских схемах приводит к селективной экспансии Treg, снижению активности заболевания и улучшению лабораторных маркеров. В клинических исследованиях применение ИЛ-2 сопровождалось снижением активности заболевания по индексам активности СКВ SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), уменьшением потребности в ГК, нормализацией уровня комплемента и снижением концентрации анти-дсДНК. Наблюдалось увеличение числа CD25 $^{+}$ FoxP3 $^{+}$  Treg и снижение экспрессии ИФН-автографа. Данные фаз 1 и 2 свидетельствуют о хорошей переносимости и перспективности подхода, особенно у пациентов с выраженным дисбалансом регуляторного звена иммунной системы. Ведутся исследования длительности эффекта и возможности комбинирования ИЛ-2 с другими таргетными препаратами. Согласно докладам, ИЛ-2 может оказаться ключевым звеном в восстановлении иммунного баланса при СКВ, особенно в случаях, ассоциированных с нарушением Т-клеточной регуляции, и рассматривается как потенциальная терапия следующего поколения [22].

### Биомаркеры при системной красной волчанке

Особое внимание было удалено роли биомаркеров в стратификации пациентов с СКВ и прогнозировании ответа на терапию.

• ИФН-автограф – совокупность экспрессии генов, индуцируемых интерферонами I типа, такими как IFI44 (interferon induced protein 44), MX1 (myxovirus resistance 1) – один из ключевых прогностических биомаркеров активности СКВ, отражающий степень активации интерферонового пути и др. Повышенный ИФН-автограф выявляется при высокой активности заболевания, особенно у пациентов с кожным и гематологическим фенотипом СКВ, а также у пациентов с антителами к Sm и рибонуклеопротеину. Разработка упрощенных тестов делает этот биомаркер все более

применимым в рутинной практике [23–26]. У больных СКВ с поражением глаз наблюдалась повышенная экспрессия генов ИФН- $\alpha$  [27]. Пациенты с высоким уровнем ИФН-автографа, как было показано в ряде докладов, чаще нуждаются в назначении таргетной терапии, направленной на подавление ИФН-каскада (например, анифрулумаба).

- Растворимый CD163 (sCD163) – ассоциированный с макрофагами маркер активации, коррелирующий с системной воспалительной активностью и поражением почек. Были представлены данные, подтверждающие его роль как чувствительного маркера при ВН. Повышение уровня sCD163 в сыворотке ассоциировалось с обострениями, особенно при латентной или субклинической активности, и может служить предиктором тяжелого течения ВН [28, 29].

- В рамках европейского проекта Молекулярной реклассификации для поиска клинически полезных биомаркеров системных аутоиммунных заболеваний (PRECISESADS) в Швеции были проанализированы сывороточные уровни 83 цитокинов и панель аутоантител у 422 пациентов с СКВ, 546 здоровых и 1223 больных другими аутоиммунными заболеваниями. Уровни хемокинового лиганда 8 (CCL8, chemokine (C-C motif) ligand 8), CXCL13 и антагониста рецептора ИЛ-1 были статистически значимо повышены при активной СКВ, коррелировали с индексом SLEDAI-2K и могут служить перспективными сывороточными биомаркерами активности болезни [30]. Скрининг 1609 антигенов с использованием микрочипов KoRectly EXpressed (PRECISESADS) выявил и подтвердил 5 высокоспецифичных для СКВ IgG-аутоантител, включая антитела к LIN28A (анти-LIN28A) и к IgA4, причем уровни IgG/IgA анти-LIN28A превосходили анти-дсДНК по диагностическим метрикам и динамично менялись в течение 14-месячного наблюдения [31]. Авторы выявили и подтвердили новые специфические свойства IgG и IgA аутоантител к ДНК- и РНК-связывающим белкам, которые отличают больных СКВ от здоровых людей и пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями; серопозитивность IgA указывает на важную роль иммунитета слизистой оболочки при СКВ. Среди подтвержденных аутоантител к IgG 5 (гомолог анти-LIN28A), антител к HNRNPA2B1 (анти-HNRNPA2B1), HMG20B (анти-HMG20B), HMGB2

(анти-HMGB2) и  $\alpha$ -глобиновому фактору транскрипции CRP2 (анти-TFCP2) и IgA 4 (анти-LIN28A), анти-HMG20B, антитела к SUB1 и анти-TFCP2 были высокоспецифичны для СКВ. Уровни IgG и IgA антител к LIN28A у пациентов с СКВ менялись с течением времени и демонстрировали превосходство по сравнению с уровнями анти-дсДНК.

#### **Реклассификация АНА-ассоциированных артритов: от диагнозов к фенотипам**

Другим обсуждаемым направлением стала концепция артритов, ассоциированных с АНА, объединяющая воспалительные изменения в суставах при различных АНА-позитивных заболеваниях: СКВ, прогрессирующем системном склерозе, воспалительных миопатиях, смешанных заболеваниях соединительной ткани, недифференцированных заболеваниях соединительной ткани, синдроме/болезни Шегрена и др. Авторы предложили использовать новый термин – АНА-артрит, который объединяет пациентов с общими клиническими и иммунологическими характеристиками независимо от их нозологической категории.

В мультицентровом анализе 294 пациентов с АНА-ассоциированными заболеваниями воспалительный артрит был выявлен в 213 случаях. Алгоритм моделей гауссовых смесей (Gaussian Mixture Modeling) разделил выборку на две устойчивые когорты: кластер с высокой ( $n=89$ ) и кластер с низкой мышечно-скелетной активностью ( $n=124$ ). Первая группа отличалась наличием припухших суставов, потребностью в терапии ГК, выраженным ИФН-автографом (Score-A), выраженной экспрессией биомаркеров активации (Tetherin MFI), серопозитивностью по Sm/RNP/хроматину и меньшей распространенностю фибромиалгии и остеоартрита, что подчеркивало истинно воспалительный характер артрита [32].

Далее исследователи применили этот подход к данным 876 пациентов с АНА-ассоциированными ревматическими заболеваниями и, верифицировав модель на независимом наборе из 219 наблюдений, выделили пять новых фенотипических классов (табл. 1), которые не совпадают с традиционными диагнозами. Эти кластеры оказались более клинико-иммунологически однородными и лучше прогнозировали пятилетние исходы, включая

**Таблица 1. Реклассификация АНА-артритов [33]**

Новые клинико-биомаркерные фенотипы	Характеристика
Поливоспалительный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Наивысшая активность интерферонового, эритроидного, миелоидного и общего воспалительного автографов</li> <li>Высокая оценка активности заболевания врачом</li> <li>Лимфопения</li> <li>Большое влияние на показатели, сообщаемые пациентом</li> <li>Наибольшая распространенность нефрита – 38,5%</li> <li>Часто – неэффективность иммуносупрессивной терапии</li> </ul>
Воспалительный мышечно-скелетный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Выраженная активность поражения мышечно-скелетной системы</li> <li>Высокие частота и риск коморбидности, более старший возраст</li> <li>Высокий интегральный индекс воспаления</li> <li>Низкая интерфероновая активность</li> <li>Невысокая частота госпитализаций</li> </ul>
Преимущественно невоспалительный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Низкий уровень экспрессии генов воспаления</li> <li>Лимфоцитоз</li> <li>Низкая оценка активности заболевания врачом</li> <li>Высокие значения при оценке выраженности боли по визуальной аналоговой шкале</li> <li>Часто повышение дозы ГК, в том числе и необоснованное</li> <li>Средняя и высокая коморбидность</li> </ul>

Новые клинико-биомаркерные фенотипы	Характеристика
«Сухой»	<ul style="list-style-type: none"> <li>Высокая частота сухого синдрома</li> <li>Молодой возраст, низкая коморбидность</li> <li>Редкие госпитализации</li> <li>Высокий уровень интерферонового автографа</li> <li>Низкие показатели BILAG, умеренные – ESSDAI</li> </ul>
Миеловоспалительный	<ul style="list-style-type: none"> <li>Более молодой возраст</li> <li>Наибольшая частота госпитализаций</li> <li>Больше всего амбулаторных визитов</li> <li>Высокие дозы ГК</li> <li>Самое частое применение ритуксимаба – 24%</li> <li>Высокая активность интерферонового автографа</li> <li>Низкое влияние на показатели, сообщаемые пациентом</li> <li>Высокая активность заболевания по оценке врача</li> </ul>

**Примечания:** ГК – глюкокортикоиды; BILAG – British Isles Lupus Assessment Group (Группа оценки волчанки на Британских островах); ESSDAI – EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) Sjögren's Syndrome Disease Activity Index – Индекс активности синдрома Шегрена Европейского альянса ревматологических ассоциаций

частоту госпитализаций и обращений в отделения неотложной помощи, чем устоявшаяся нозологическая классификация [33].

Этот подход продемонстрировал, что АНА-ассоциированный артрит – клинико-иммунологически более однородное состояние, чем традиционные нозологии, и может использоваться в качестве альтернативного диагноза для оценки эффективности терапии и отбора пациентов в клинические исследования.

#### Рекомендации по терапии редких проявлений системной красной волчанки

L. Arnaud и соавт. представили результаты исследования рабочей группы из 119 экспертов трех ведущих международных сообществ по СКВ: Европейской референсной сети по редким и сложным заболеваниям соединительной ткани и мышечно-скелетным заболеваниям (ERN ReCONNECT, European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases); SLICC; Европейского общества по изучению СКВ (SLEuro, European Lupus Society). После анализа литературы и при использовании многоступенчатой Delphi-процедуры были разработаны терапевтические алгоритмы для 24 редких манифестаций заболевания с группировкой их по системам органов: желудочно-кишечный тракт (энтерит, панкреатит); легкие (острый пневмонит и др.); сердце (миокардит); центральная нервная система (энцефалопатия, миелит, психозы); кожа (редкие васкулиты; буллезная форма) и т. д. – и дифференциальным подходом в зависимости от тяжести того или иного проявления. Консенсус подчеркивает важность ранней эскалации терапии при угрожающих органных поражениях и служит ориентиром для клинических испытаний и практического ведения пациентов, позволяя заполнить «слепые зоны» в существующих руководствах [34].

#### Антифосфолипидный синдром и беременность

Антифосфолипидный синдром (АФС) у беременных с положительным результатом теста на волчаночный антикоагулянт остается одной из основных причин плацентарно-опосредованных осложнений, несмотря на стандартную профилактику низкомолекулярным гепарином (НМГ) и низкими дозами аспирина. На конферен-

ции были представлены результаты проспективного исследования «Улучшение течения беременности при АФС на фоне применения цертолизумаба пэгола» (IMPACT, IMProve Pregnancy in APS with Certolizumab Therapy), где оценивалось, уменьшает ли ингибитор фактора некроза опухоли α цертолизумаба пэгол (который практически не проникает через плацентарный барьер) риск неблагоприятных акушерских исходов при назначении в дополнение к стандартной терапии. В исследование была включена 51 пациентка (41 – с первичным АФС, 10 – с СКВ и вторичным АФС), которая получала цертолизумаба пэгол с 8-й по 28-ю неделю гестации. Первичной конечной точкой был композитный индекс: внутриутробная гибель плода на сроке  $\geq 10$  нед., тяжелая преэклампсия или плацентарная недостаточность, потребовавшая родоразрешения на сроке  $< 34$  нед. Неблагоприятный исход зарегистрирован у 9 (17,6%) из 51 больной (95%-й доверительный интервал: 8,4–30,9%), а после исключения ранних/генетических потерь – у 9 (20%) из 45, что статистически значимо ниже 40% в историческом контроле. Медиана гестационного возраста при родоразрешении составила 36,5 нед.; выживаемость новорожденных до выписки – 93%. Серьезных инфекций, новых случаев или тяжелых обострений СКВ не наблюдалось. Таким образом, добавление цертолизумаба пэгола к комбинированной терапии НМГ и низкими дозами ацетилсалicyловой кислоты эффективно снижает риск осложнений у беременных высокого риска с АФС [35].

16-й конгресс LUPUS 2025 в Торонто представил самые свежие данные об иммунопатогенезе и терапии СКВ, сосредоточив внимание на комбинированных схемах терапии, новых таргетных молекулах и биомаркер-ориентированной стратификации пациентов.

*Статья подготовлена в рамках темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РК 125020501434-1.*

#### Прозрачность исследования

*Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**  
*Автор не получал гонорар за статью.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
2. Rüegg L, Pluma A, Hamroun S, Cecchi I, Perez-Garcia LF, Anderson PO, et al. EULAR recommendations for use of anti-rheumatic drugs in reproduction, pregnancy, and lactation: 2024 update. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(6):910-926. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023
3. Khosravi-Hafshejani T, On A, Ali H, Chambers S, Yang X, Almeida Gomes LL, et al. The patterns of recurrence in cutaneous lupus erythematosus: A retrospective analysis of SCLE and DLE flares. *J Am Acad Dermatol.* 2025;93(4):1125-1126. doi: 10.1016/j.jaad.2025.06.025
4. Furie R, Werth VP, Milliman E, Ferber K, Brown R, Zoghbi J, et al. Pharmacodynamic effects of litifilimab in lupus in the LILAC phase II study: Rapid and sustained reductions in type I interferon-associated gene expression and cytokines. *Arthritis Rheumatol.* 2025 Jun 9. doi: 10.1002/art.43271
5. Pearson D, Morand E, Wenzel J, Furie R, Dall'Era M, Sanchez-Guerrero J, et al. Randomized, placebo-controlled phase II study of empatoran, a small molecule Toll-like receptor 7/8 inhibitor, in cutaneous lupus erythematosus: Results from cohort A. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):11.1-11. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.O010
6. McDonald KA, Lytvyn Y, Mufti A, Chan AW, Rosen CF. Review on photoprotection: A clinician's guide to the ingredients, characteristics, adverse effects, and disease-specific benefits of chemical and physical sunscreen compounds. *Arch Dermatol Res.* 2022;315(4):735-749. doi: 10.1007/s00403-022-02483-4
7. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(9):1115-1135. doi: 10.1002/art.43212
8. Rovin BH, Ayoub IM, Chan TM, Liu ZH, Mejia-Vilet JM, Floege J. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of lupus nephritis. *Kidney Int.* 2024;105(1):S1-69. doi: 10.1016/j.kint.2023.09.002
9. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): A double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021; 397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X
10. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-1128. doi: 10.1056/NEJMoa2001180
11. Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, et al. Efficacy and safety of obinutuzumab in active lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2025;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965
12. Rossi GM, Vaglio A. New treatment regimens, new drugs, and new treatment goals for lupus nephritis. *J Clin Med.* 2025;14(2):584. doi: 10.3390/jcm14020584
13. Parodis I, Cetrez N, Palazzo L, Alberton V, Anders HJ, Bajema IM, et al. Lupus nephritis trials network (LNTN) repeat kidney biopsy-based definitions of treatment response: A systematic literature review-based proposal. *Autoimmun Rev.* 2025;24(7):103810. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103810
14. Burns G, Legge A. Developing and evaluating a laboratory-based frailty index (FI-LAB) for the prediction of long-term health outcomes in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):13-14. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.O013
15. Pasternak E, Freud T, Press Y. Association between the frailty index based on laboratory tests and all-cause mortality in hospitalized older adults: Retrospective cohort study. *JMIR Aging.* 2025;8:e70204. doi: 10.2196/70204
16. Chan EKL, Damoiseaux J, Carballo OG, Conrad K, de Melo Cruvinel W, Francescantonio PLC, et al. Report of the First International Consensus on standardized nomenclature of antinuclear antibody HEp-2 cell patterns 2014–2015. *Front Immunol.* 2015;6:412. doi: 10.3389/fimmu.2015.00412
17. Nosal RS, Superville SS, Amraei R, Varacallo MA. Biochemistry, antinuclear antibodies (ANA). 2022 Dec 29. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2025.
18. Tešija Kuna A, Đerek L, Drvar V, Kozmar A, Gugo K. Assessment of antinuclear antibodies (ANA): National recommendations on behalf of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine. *Biochem Med (Zagreb).* 2021;31(2):210-229. doi: 10.11613/BM.2021.020502
19. Fritzler MJ, Choi MY. Antinuclear antibody testing: Gold standard revisited. *J Appl Lab Med.* 2022;7(1):357-361. doi: 10.1093/jalm/jfab129
20. Zhan K, Buhler KA, Chen IY, Fritzler MJ, Choi MY. Systemic lupus in the era of machine learning medicine. *Lupus Sci Med.* 2024;11(1):e001140. doi: 10.1136/lupus-2023-001140
21. Moghaddam F, Sajadi J, Clarke A, Bernatsky S, Costenbader K, Chen I, et al. Rheumatology diagnostics utilizing artificial intelligence for ANA pattern identification and titre quantification. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):71.2-72. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PT012
22. Raeber ME, Caspar DP, Zurbuchen Y, Guo N, Schmid J, Michler J, et al. Interleukin-2 immunotherapy reveals human regulatory T cell subsets with distinct functional and tissue-homing characteristics. *Immunity.* 2024;57(9):2232-2250.e10. doi: 10.1016/j.immuni.2024.07.016
23. Smith J, Whittall-Garcia L, Bonilla D, Li Q, Wither J, Gladman DD, et al. Type I interferon status and clinical manifestations in a large cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):99.1-99. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV036
24. Panafidina T, Popkova T, Shumilova A, Gorbunova Y, Kondrateva L, Tchetina E, et al. Effect of comorbidity and standard therapy on interferon status in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):98.2-99. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV035
25. Panafidina T, Popkova T, Shumilova A, Gorbunova Y, Kondrateva L, Tchetina E, et al. Clinical significance of interferon status in patients with systemic lupus erythematosus: Preliminary data. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):202.1-202. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV196
26. Costa R, Guarana W, Júnior B, Clementino J, Da Costa Neto J, Inês L, et al. Does SLEDAI-2K reflect the interferon-alpha gene signature in systemic lupus erythematosus? Preliminary results from a cohort. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):139.1-139. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV103
27. Costa R, Guarana W, Júnior B, Pedroza L, Inês L, Sandrin-Garcia P, et al. Ophthalmic involvement in systemic lupus erythematosus is associated with interferon-alpha gene signature: A cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):138.2-138. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV102
28. Liu Y, Li M, Zhang H, Yin Z, Wang X. Clinical significance of serum soluble scavenger receptor CD163 in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2024;33(12):1279-1288. doi: 10.1177/09612033241276033
29. Li M, Barreth N, Cheema K, Muruve D, Pierre Y St., Clarke A, et al. Novel urinary biomarker model for differentiating lupus nephritis from ANCA-associated vasculitis. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):151.2-152. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.PV126
30. Lindblom J, Beretta L, Borghi MO, Alarcón-Riquelme ME, Parodis I. Serum profiling identifies CCL8, CXCL13, and IL-1RA as markers of active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2023;14:1257085. doi: 10.3389/fimmu.2023.1257085

31. Parodis I, Lagutkin D, Lindblom J, Idborg H, Beretta L, Borghi MO, et al. New IgG and IgA autoantibody specificities against DNA-binding and RNA-binding proteins discriminate systemic lupus erythematosus from health and non-lupus autoimmunity – could anti-LIN28A enhance precision in diagnostics? *Ann Rheum Dis.* 2025;84(7):1180-1194. doi: 10.1016/j.ard.2025.04.003
32. Arnold J, Carter LM, Md Yusof MY, Dutton K, Wigston Z, Dass S, et al. ANA-associated arthritis: Clinical and biomarker characterization of a population for basket trials. *Rheumatology.* 2024;63(11):3135-3145. doi: 10.1093/rheumatology/keae269
33. Arnold J, Carter LM, Yusof MYM, Wigston Z, Dominguez DT, Barturen G, et al. Discovery and validation of a new classification of ANA-RMDS that better predict long-term outcomes compared to legacy diagnoses. *J Rheumatol.* 2025;52(Suppl 1):15-16. doi: 10.3899/jrheum.2025-0390.O015
34. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al. ERN ReCONNECT–SLICC–SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3
35. Branch DW, Kim MY, Guerra MM, Worden J, Laskin CA, DeSancho MT, et al. Certolizumab pegol to prevent adverse pregnancy outcomes in patients with antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant (IMPACT): Results of a prospective, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(6):1011-1022. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.012

Шумилова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1318-1894>



## К 65-летнему юбилею Александра Михайловича Лилы

В 2025 году у директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», заведующего кафедрой ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, главного внештатного специалиста-ревматолога Министерства здравоохранения Российской Федерации, члена президиума Ассоциации ревматологов России, заслуженного врача Российской Федерации Александра Михайловича Лилы юбилей – 13 октября ему исполняется 65 лет.

Целеустремленность, работоспособность, скрупулезность и стремление к лучшему – это девиз Александра Михайловича Лилы. Окончив среднюю школу с золотой медалью, в 1978 году он поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова (ВМА), которую окончил с красным дипломом. Затем последовали служба в Вооруженных силах РФ в должности врача поликлиники и ординатора терапевтического отделения военного госпиталя и поступление в 1989 году в адыюнктуру при кафедре гематологии и клинической иммунологии ВМА. Ее он окончил досрочно, защитив под руководством видного российского ревматолога, академика РАН В.И. Мазурова диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. За последующие восемь лет работы на этой же кафедре ВМА в должностях старшего ординатора, преподавателя и старшего преподавателя Александр Михайлович, занимаясь научными исследованиями на стыке двух специальностей – ревматологии и гематологии, подготовил докторскую диссертацию на тему «Клинико-иммунологические особенности течения анемий и некоторых гемобластозов у больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой», которую успешно защитил в 1999 году.

В 2000 году А.М. Лила, уволившись из Вооруженных сил РФ, начал трудиться в должности профессора кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда в Санкт-Петербургской медицинской академии постдипломного образования (СПбМАПО), где в 2001 году получил звание профессора, в 2004-м назначен на должность ученого секретаря диссертационного совета, в 2009-м стал проректором по научной, а затем по учебной работе. В 2011 году после объединения двух медицинских академий Санкт-Петербурга в Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Александр Михайлович занял должность проректора по учебной работе

этого учебного заведения, освободив ее в 2017 году в связи с переездом в Москву в качестве исполняющего обязанности директора ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой). С 2018 года А.М. Лила – директор ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, с 2019 года он возглавляет кафедру ревматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования и является главным внештатным специалистом-ревматологом Минздрава РФ.

У Александра Михайловича Лилы широкий научный кругозор, который охватывает не только ревматологию, гематологию, но и терапию как науку в целом. Особый интерес Александр Михайлович всегда проявлял к изучению гематологических аспектов при разных иммуновспалительных ревматических заболеваниях, к проблеме диагностики и лечения реактивных артритов. Он не оставлял без внимания терапию псoriатического артрита и аксиального спондилита с применением генно-инженерных биологических препаратов, а в последние годы сосредоточился на установлении патогенетических подходов к лечению остеоартрита. Под его руководством и при непосредственном участии в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой ведутся работы по разработке критериев раннего выявления системных ревматических заболеваний на субклинических стадиях, по внедрению машинного обучения для улучшения диагностики спондилоартритов, ревматоидного артрита и остеоартрита, а также исследуются современные методы лечения ревматических заболеваний, продолжаются работы по апробации новых лекарственных препаратов, в том числе и российских, таких как синепрутут. Многие разработки стали возможными в связи с улучшением и модернизацией материально-технической базы института, чему Александр Михайлович уделяет особое внимание.

Александр Михайлович Лила – чуткий педагог и талантливый организатор. Как проректор по учебной работе СПбМАПО он уделял большое внимание совершенствованию образовательной деятельности: при его содействии были внедрены новые циклы тематического усовершенствования и введена система оценки качества образовательных процессов. Возглавляя кафедру РМАНПО, член-корр. РАН А.М. Лила не только осуществляет профессиональное постдипломное обучение врачей, но и готовит научные кадры

в рамках программы аспирантуры. Под его руководством в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой аспирантами и научными сотрудниками были выполнены и готовятся в настоящее время научно-квалификационные работы на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Александр Михайлович внес большой вклад в развитие отечественной ревматологии, являясь автором более 700 научных работ, включая монографии, статьи, учебники и руководства. Под его началом продолжается работа по созданию новых и пересмотру ранее одобренных клинических рекомендаций и медицинских стандартов по ревматологии. А.М. Лила – главный редактор журнала «Современная ревматология», член редколлегий журналов «Научно-практическая ревматология», «Клиницист» и «Клиническая медицина».

Научные, педагогические и организаторские способности А.М. Лилы получили широкое признание. Он награжден тремя медалями за службу в Вооруженных силах РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», медалью «За содействие» Государственной фельдъегерской службы ГФС России, медалью имени Н.Н. Бурденко за создание лучшей академической школы Отделения медицинских наук РАН, орденом Николая Ивановича Пирогова за большой вклад в развитие отечественной науки. А.М. Лила

имеет почетные звания «Почетный работник науки и высоких технологий Российской Федерации», «Заслуженный врач Российской Федерации», был избран членом-корреспондентом Российской академии наук.

Ассоциация ревматологов России, редакция журнала «Научно-практическая ревматология» от всей души поздравляют Вас, Александр Михайлович, с замечательным юбилеем! Ваш неоценимый вклад в развитие отечественной ревматологии, Ваша преданность науке и медицине вызывает искреннее восхищение и уважение. Ваш профессионализм, мудрость, умение принимать взвешенные решения являются примером для многих. Мы искренне восхищаемся Вашиими лидерскими качествами, умением находить подход к каждому, будь то пациент, врач, сотрудник института или кафедры.

В этот замечательный день желаем здоровья, неиссякаемой жизненной энергии, новых профессиональных свершений и блестящих побед в успешной реализации инновационных проектов с применением искусственного интеллекта. Пусть каждый день приносит удовлетворение от проделанной работы, а Ваши идеи и проекты меняют мир к лучшему. Оставайтесь таким же энергичным, целеустремленным и успешным руководителем, ученым и учителем.



## К 50-летию Абдулганиевой Дианы Ильдаровны

В октябре 2025 года все ревматологическое сообщество отмечает юбилей Дианы Ильдаровны Абдулганиевой – выдающегося учёного и клинициста, доктора медицинских наук, профессора, главного внештатного специалиста-терапевта Министерства здравоохранения Республики Татарстан.

В 1998 году она с отличием окончила лечебно-профилактический факультет Казанского государственного медицинского университета, затем прошла ординатуру по специальности «Терапия» и полугодовую стажировку по терапии в Йельском университете (г. Нью-Хейвен, США) по доказательной медицине. В 2003 году защитила кандидатскую, а в 2012 году – докторскую диссертацию по специальности «внутренние болезни». Важной вехой профессионального становления стала стажировка в Университете Маастрихта (Нидерланды) по программе «Проблемно-ориентированное обучение в клинической медицине». Полученные знания нашли отражение в образовательных программах кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ и позволили внедрить современные методы обучения студентов.

С 2013 года Диана Ильдаровна возглавляет кафедру госпитальной терапии Казанского ГМУ – одного из ведущих образовательных подразделений вуза. В 2019 году она была назначена проректором университета, а с сентября 2025 года приступила к исполнению обязанностей ректора Казанского государственного медицинского университета.

Помимо административной и педагогической работы, Диана Ильдаровна ведёт активную научную деятельность. Ею опубликовано более 700 научных трудов, среди которых – 25 учебно-методических пособий, 6 монографий и более 300 научных статей в ведущих рецензируемых изданиях. Под её руководством защищено множество кандидатских и докторских диссертаций по широкому кругу терапевтических проблем патологии внутренних органов.

Диана Ильдаровна активно участвует в экспертной и редакционной деятельности: она является членом редколлегий и редакционных советов ряда ведущих медицинских журналов, включая «Экспериментальную и клиническую гастроэнтерологию», «Казанский медицинский журнал», «Кардиоваскулярную терапию и профилактику», «Вестник современной клинической медицины». В 2024 году ей присвоено звание профессора Академии наук Республики Татарстан.

Значительная часть деятельности Дианы Ильдаровны посвящена развитию терапевтической службы и профессионального сообщества. Она входит в состав экспертизных советов Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальностям «внутренние болезни», «гастроэнтерология» и «ревматология», является членом президиумов Ассоциации ревматологов России и Российской гастроэнтерологической ассоциации, а также международной научной организации стран BRICS “Inflammatory Bowel Disease BRICS Consortium”. С 2023 года Диана Ильдаровна возглавляет Научное общество терапевтов Республики Татарстан (региональное отделение РМНОТ).

Одним из значимых современных проектов Дианы Ильдаровны стало создание телеграм-канала «Терапевты Республики Татарстан». Этот ресурс стал ключевой профессиональной площадкой для терапевтов региона, объединяя специалистов различного профиля вокруг актуальных вопросов клинической практики и научного обмена. Важной миссией проекта является привлечение молодых специалистов к активному профессиональному сообществу, стимулирование их интереса к научной работе, расширению врачебного кругозора и постоянному совершенствованию.

Помимо научно-педагогической деятельности, Диана Ильдаровна продолжает активную клиническую практику. Она руководит терапевтической клиникой Республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в период пандемии COVID-19 Диана Ильдаровна стала одним из инициаторов «Виртуального консилиума Республики Татарстан» по оказанию помощи тяжёлым пациентам, в рамках которого было проведено более 10 500 консультаций.

Высокие профессиональные заслуги Дианы Ильдаровны отмечены многочисленными наградами. Среди них благодарности Правительства Республики Татарстан (2015), Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации (2018), Министра здравоохранения Российской Федерации (2020), Комитета Государственной Думы по труду, социальной политике и делам ветеранов (2023), почётные грамоты Министерства здравоохранения РФ и РМНОТ. Она награждена государственной наградой Республики Татарстан – медалью «За доблестный труд» (2021), а также удостоена почётного звания «Заслуженный врач Республики Татарстан» (2017) и «Женщина-учёный года Республики Татарстан» (2019). В 2021 году Диана Ильдаровна

одержала победу в номинации «Врач года» в Республиканском конкурсе «Ак Чечэклэр», а в 2025 году стала лауреатом премии «Научный прорыв. Фэнни алга китеш» в номинации «Лучший научный наставник» и награждена знаком «Отличник здравоохранения». В разные годы научные достижения Дианы Ильдаровны получали признание на государственном уровне. В 2015 году она стала лауреатом гранта «Алгарыш» Правительства Республики Татарстан и Президента Российской Федерации, а в 2022 году удостоена гран-

та Президента Российской Федерации для ведущих научных школ по направлению «медицинские науки».

От имени Ассоциации ревматологов России и редакции журнала «Научно-практическая ревматология» сердечно поздравляем Диану Ильдаровну с юбилеем!

От всей души желаем Вам крепкого здоровья, поддержки со стороны единомышленников, дальнейшей реализации многочисленных планов и воплощения самых смелых научных идей и замыслов!



## 25-й Конгресс Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (APLAR)

Профессор Г.А. Тогизбаев

APLAR (The Asia Pacific League of Associations for Rheumatology) – одна из наиболее влиятельных ревматологических ассоциаций в мире, объединяющая 35 национальных ассоциаций ревматологов стран Азиатско-Тихоокеанского региона.

В рамках ежегодного конгресса APLAR, который прошел в сентябре 2025 г. в г. Фукуока (Япония), произошло два важных события. Президент Евразийской лиги ревматологов (LEAR, League of Eurasian Rheumatologists), главный ревматолог Казахстана, профессор Галымжан Асылбекович Тогизбаев был избран вице-президентом APLAR на срок 2025–2027 гг. и было принято решение о проведе-

нии 31-го Конгресса Лиги в 2029 г. в столице Казахстана г. Астане. Все это вместе взятое будет способствовать укреплению научного авторитета Казахстана на международной арене, послужит мощным стимулом для развития клинических и фундаментальных исследования в области ревматологии, повышения квалификации специалистов и уровня медицинской помощи пациентам.

Ассоциация ревматологов России горячо поздравляет профессора Г.А. Тогизбаева с замечательным достижением, всех ревматологов Казахстана – с высокой международной оценкой их работы и со своей стороны делает все возможное для расширения сотрудничества.

*Президент Ассоциации ревматологов России,  
академик РАН Е.Л. Насонов*



“ЭТО ЖЕ Я,  
ДОКТОР!”

## ВЫ МОЖЕТЕ УДИВИТЬСЯ, КОГДА УВИДИТЕ ПАЦИЕНТА СНОВА!

БОЛЕЕ 80% ПАЦИЕНТОВ УДЕРЖИВАЮТ **ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ОТВЕТ**  
**В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ<sup>1</sup>** БЛАГОДАРЯ ТОМУ, ЧТО ТРЕМФЕЯ:

- СПОСОБСТВУЕТ ПОЛНОМУ ОЧИЩЕНИЮ КОЖИ\*
- ОБЛАДАЕТ БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ БЕЗОПАСНОСТИ,  
СОПОСТАВИМЫМ С ПЛАЦЕБО<sup>2-4</sup>
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ СТАБИЛЬНОЕ ОБЛЕГЧЕНИЕ СУСТАВНЫХ  
ПРОЯВЛЕНИЙ<sup>5</sup>



Инструкция  
по медицинскому  
применению и общая  
характеристика  
лекарственного  
препарата Тремфея

\* 53% ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГУСЕЛЬКУМАБ, ДОСТИГЛИ И УДЕРЖИВАЛИ PASI 100 В ТЕЧЕНИЕ 5 ЛЕТ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ VOYAGE-1<sup>2</sup> PASI (PSORIASIS AREA SEVERITY INDEX) - ИНДЕКС РАСПРОСТРАНЕННОСТИ И ТЯЖЕСТИ ПСОРИАЗА.

1. REICH K. ET AL. BR J DERMATOL. 2021;185(6):1146-1159. 2. BLAUVELT A. ET AL. J AM ACAD DERMATOL 2022 APR;86(4):827-834. 3. BLAUVELT A. ET AL. J AM ACAD DERMATOL 2017;76:405-417. 4. LANGLEY RG. ET AL. BR J DERMATOL 2018;178:114-123. 5. MCLNNES IB. ET AL. ARTHRITIS RHEUMATOL 2021;74(3):475-485.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ОБЩЕЙ ХАРАКТЕРИСТИКОЙ ПРЕПАРАТА И ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ, ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ:  
ООО «ДЖОНСОН & ДЖОНСОН», РОССИЯ, 121614, Г. МОСКВА, УЛ. КРЫЛАТСКАЯ, Д. 17, КОРП. 2.  
ТЕЛ. (495) 755-83-57, ФАКС: (495) 755-83-58. СР-477159 ОКТЯБРЬ 2024

Johnson  
&Johnson

РЕКЛАМА



# Артлегиа® олокизумаб

Искусство  
в каждом  
движении



[www.artlegia.com](http://www.artlegia.com)

## Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита<sup>1-2</sup>, bloкирующий цитокин, а не receptor<sup>1,3,4</sup>

1 Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП- 006218 от 21.05.2020, внесение изменений в инструкцию от 19.02.2024 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> 01.10.2024

2 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов др) 01.10.2024

[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%253Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation) (по данным Агентства по оценке лекарственных препаратов на их соответствие требованиям, изложенным в Европейской Фармакопее) 01.10.2024

3 Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. Mabs. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплвэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршал Д., Мур А., Нил Г., Лусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, направленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

4 Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: Nat Immunol. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май)

**Международное непатентованное название (МНН):** олокизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

**Фармакотерапевтическая группа:** антитела моноклональные.

**Показания к применению:**

терапия пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности монотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжёлого и тяжёлого течения.

**Противопоказания:** гиперчувствительность к олокизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез), детский возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сorbitол); беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с сердечными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммunoупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулезом. Перед применением препарата Артлегия у таких пациентов следует оценить соотношение риска и пользы применения препарата; у пациентов с дивертикулитом или перфорациями кишечника в анамнезе и другими факторами риска перфорации кишечника; у пациентов с нарушениями функции печени и почечной недостаточностью.

**Побочное действие:** нежелательные реакции, отмечавшиеся при терапии олокизумабом: очень часто: повышение активности АЛТ; часто: латентный туберкулез, фарингит, конъюнктивит, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения; повышение содержания липидов в крови; гипертензия; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печёночных ферментов, (печёночных трансаминаз, АСТ); сыв.; дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГГТ; нечасто: сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; гипотиреоз; сахарный диабет; мигрень; стенокардия; фибрillation предсердий; тромбоз глубоких вен; интерстициальное заболевание лёгких; гастрит; миозит; почечная колика; маточное кровотечение.

**Срок годности:** 3 года. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению лекарственного препарата АРТЛЕГИА.

**По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИА** просьба обращаться в отдел безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм»: тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1126, 1506; факс: +7 (495) 956-79-38; e-mail: safety@rpharm.ru.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** АО «Р-Фарм», 123154, Российская Федерация, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, тел. +7 (495) 956-79-38, e-mail: info@rpharm.ru.

**Производитель:** АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

ФОНО: 09124002  
от 18.12.2024  
РЕКЛАМА  
МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ,  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ НА МЕДИЦИНСКИХ МЕРОПРИЯТИЯХ. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
И НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ



**Р-ФАРМ**  
Иновационные  
технологии  
здравья