

2025 63 (6)

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



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



# НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ



## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ТЕРАПИИ БОЛИ ЛЮБОГО ГЕНЕЗА\*



**СПРИНТЕР**  
на коротких дистанциях



**МАРАФОНЕЦ**  
на длинных дистанциях



**C<sub>max</sub> 30 МИН<sup>15-17</sup>**

### ТЕРАПИЯ ОСТРОЙ БОЛИ

Скорость наступления эффекта сопоставима с инъекционной формой Ксефокама

### ПРОЛОНГИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

Опыт длительного приема подтвержден данными исследований<sup>18,19</sup>

- Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект<sup>1-6</sup>
- Благоприятный профиль безопасности со стороны ЖКТ и ССС<sup>7-10</sup>
- Длительность приема не ограничена определенным количеством дней<sup>14,15</sup>

\* За исключением боли, вызванной состоянием/заболеванием, являющимся противопоказанием для назначения НПВП

1. Yin J., Huang Zh., Wu Bo. et al. Lornoxicam protects mouse cornea from UVB-induced damage via inhibition of NF-κB activation. Br J Ophthalmol 2008; 92: 562-568. 2. Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Vretzakis G et al. Effect of lornoxicam in lung inflammatory response after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Journal of Thoracic Disease 2014; 6, Suppl. 3. Gorsky VA, Agapov MA. Effect of lornoxicam on TLR2 and TLR4 messenger RNA expression and tumor necrosis factor-α, interleukin-6, and interleukin-8 secretion in patients with systemic complications of acute pancreatitis. Pancreas 2015; 4. Kullich W., Klein G. // Actuel Rumatol. - 1992. - Vol. 17. - P. 128-132. 5. Maddalena M. L., Loureiro S. S., Quilici P. H., Barbosa L. C. // Book of Abstracts II Congress "Pain in Europe". - Barcelona, 1997. - P. 147-148. 6. Lorenz I. H. et al. Lornoxicam characteristically modulates cerebral pain-processing in human volunteers: a functional magnetic resonance imaging study // British journal of anaesthesia. - 2008. - T. 100. - № 6. - С. 827-833. 7. Grosser, T., Fries, S., & FitzGerald, G. A. (2006). Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. Journal of Clinical Investigation, 116(1). 8. Berg J. et al. The analgesic NSAID lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro // Inflammation Research. - 1999. - T. 48. - С. 369-379. 9. Parada L., Marstein J. P., Danilov A. Tolerability of the COX-1/COX-2 inhibitor lornoxicam in the treatment of acute and rheumatic pain // Pain Management. - 2016. - T. 6. - № 5. - С. 445-454. 10. Arfe A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ. 2016;354:e00857. 11. Путилина М.В., Теплова Н.В. Возможности индивидуального подхода к выбору нестероидного противовоспалительного препарата для коморбидного пациента с учетом клинико-фармакологических характеристик препарата на примере класса оксикамов. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):36-41. 12. Довгань Е.В. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов: курс - на безопасность. ПМЖ. 2017;13:979-985. 13. Schink T., Kollhorst B., Varas Lorenzo C., Arfe A., Herings R., Lucchi S., Romio S., Schade R., Schuermie M.J., Straatman H., Valkhoff V., Villa M., Sturkenboom M., Garbe E. Risk of ischemic stroke and the use of individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: A multi-country European database study within the SOS Project. PLoS One. 2018 Sep 19;13(9):e0203362. doi: 10.1371/journal.pone.0203362. PMID: 30231067, PMCID: PMC6145581. 14. Инструкция по применению препарата Ксефокам ЛП-№(006807)-(PF-RU). 15. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксефокам Рапид, ЛС-00032. 16. Листок-вкладыш препарата Ксефокам, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения ЛП-№(005000)-(PF-RU) от 26.03.2024. 17. Radhofer-Welte S. et al. Comparative Bioavailability of Lornoxicam as Single Doses of Quick-Release Tablet, Standard Tablet and Intramuscular Injection: A Randomized Open-Label, Crossover Phase I Study in Healthy Volunteers // Clinical drug investigation. - 2008. - T. 28. - С. 345-351. 18. Garg Y. et al. Comparison of clinical effectiveness and safety of newer nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients of osteoarthritis of knee joint: a randomized, prospective, open-label parallel-group study // Indian Journal of Pharmacology. - 2017. - T. 49. - № 5. - С. 383-389. 19. Верткин А. Л. и др. Оценка безопасности применения лорноксикама и диклофенака натрия в общей медицинской практике // Клиническая геронтология. - 2009. - T. 15. - № 2. - С. 21-26.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.



# научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2025;  
63(6)

R h e u m a t o l o g y   S c i e n c e   &   P r a c t i c e

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. Каратеев** — 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 редколлегий:

**М.И. Гойчева** — доцент, София, Болгария  
**Н. Дамьянов** — профессор, Белград, Сербия  
**Е. Файст** — профессор, Берлин, Германия  
**А.А. Ароян** — к.м.н., Ереван, Армения  
**Ч.Т. Баймухамедов** — 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. Саидов** — д.м.н., Душанбе, Таджикистан  
**Г.А. Тогизбаев** — д.м.н., Алматы, Казахстан

## EDITORIAL BOARD:

**L.I. Alekseeva** — DM, Moscow, Russia  
**V.N. Amirdzhanova** — DM, Moscow, Russia  
**L.P. Ananeva** — Professor, DM, Moscow, Russia  
**S.V. Arkhipov** — Professor, DM, Moscow, Russia  
**A.A. Baranov** — Professor, DM, Yaroslavl, Russia  
**B.S. Belov** — DM, Moscow, Russia  
**E. I. Bialik** — Professor, DM, Moscow, Russia  
**T.V. Dubinina** — PhD, Moscow, Russia  
**N.V. Zagorodnii** — Academician of the Russian Academy of Sciences,  
Professor, DM, Moscow, Russia  
**E.G. Zotkin** — DM, Moscow, Russia  
**A.E. Karateev** — DM, Moscow, Russia  
**A.A. Klimenko** — DM, Moscow, Russia  
**T.V. Korotaeva** — DM, Moscow, Russia  
**A.M. Lila** — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,  
Professor, DM, Moscow, Russia  
**T.A. Lisitsyna** — DM, Moscow, Russia  
**I.P. Nikishina** — PhD, Moscow, Russia  
**T.V. Popkova** — DM, Moscow, Russia  
**T.M. Reshetnyak** — Professor, DM, Moscow, Russia  
**A.V. Smirnov** — DM, Moscow, Russia

## Foreign members of the Editorial Board:

**M.I. Goicheva** — Associate Professor, Sofia, Bulgaria  
**N. Damianov** — Professor of Medicine, Belgrade, Serbia  
**E. Feist** — Professor of Medicine, Berlin, Germany  
**A.A. 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:**

**Р.М. Балабанова, Москва, Россия**

**Е.А. Галушко, Москва, Россия**

**Л.Н. Денисов, Москва, Россия**

**А.И. Дубиков, Владивосток, Россия**

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

**Н.И. Коршунов, Ярославль, Россия**

**Г.В. Лукина, Москва, Россия**

**Л.В. Меньшикова, Иркутск, Россия**

**Э.Н. Оттева, Хабаровск, Россия**

**А.П. Ребров, Саратов, Россия**

**В.Н. Сороцкая, Тула, Россия**

**Т.М. Черных, Воронеж, Россия**

**Н.П. Шилкина, Ярославль, Россия**

**Н.А. Шостак, Москва, Россия**

**Ш. Эрдес, Москва, Россия**

**С.С. Якушин, Рязань, Россия**

**EDITORIAL BOARD:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Sh. Erdes, Moscow, Russia**

**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(6):545–684**  
© 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 29.12.2025  
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

Нобелевская премия 2025: Т-регуляторные клетки . . . . .	549
<i>Е.Л. Насонов, Ю.П. Рубцов, А.С. Авдеева</i>	

## ПЕРЕДОВАЯ

Аутоиммунные проблемы резистентной шизофрении: уроки ревматологии . . . . .	552
<i>В.Г. Каледа, В.Ф. Мохов, Д.В. Тихонов, И.С. Лебедева, Т.Н. Краснова, Т.В. Бекетова, Е.Л. Насонов</i>	

## ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций . . . . .	559
<i>Е.Л. Насонов, Т.М. Решетняк, Т.В. Бекетова, З.Н. Сукмарова, А.С. Старкова</i>	

## МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рекомендации EULAR 2024 года по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, комментарии к ним . . . . .	576
<i>Н.М. Кошелева, Т.М. Решетняк, Н.И. Клименченко, Е.Л. Насонов</i>	

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Атипичные и редкие формы системной красной волчанки, клинические проявления и терапия.	
Часть I. Поражения кожи . . . . .	592
<i>С.К. Соловьев, Е.А. Асеева</i>	

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Резистентный к терапии псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом . . . . .	598
<i>Е.Ю. Логинова, Т.В. Коротаева, Е.Е. Губарь, Ю.Л. Корсакова, Л.Д. Воробьева, П.О. Трemasкина, А.В. Петров, И.М. Патрикеева, И.Ф. Умнова, В.Н. Сороцкая, И.Н. Приставский, М.В. Седунова, Е.Л. Насонов</i>	
Ранний предиктор высокого сердечно-сосудистого риска при системной красной волчанке. . . . .	604
<i>М.В. Шалыгина, Т.В. Попкова, А.В. Волков, И.Г. Кириллова</i>	
Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите. . . . .	611
<i>Е.В. Зонova, А.А. Баранов, А.Н. Егорова, М.С. Лемак, С.М. Кузькина, Е.Л. Насонов</i>	
Влияние клинко-демографических факторов на эффективность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: post hoc анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS . . . . .	619
<i>Л.П. Анянueva, А.М. Лиля, И.З. Гайдукова, Д.И. Абдулганиева, М.Н. Старовойтова, Г.В. Лукина, А.А. Порозова, А.В. Еремеева, П.С. Пухтинская, Е.Л. Насонов</i>	
Качество жизни больных артериитом Такаясу в отдаленные сроки после хирургического вмешательства . . . . .	629
<i>Д.А. Аргунова, В.А. Кульбак</i>	
Кожный васкулит у пациентов с инфекционным эндокардитом . . . . .	636
<i>Е.Ю. Пономарева, Н.М. Никитина</i>	

## РЕВМООРТОПЕДИЯ И РЕАБИЛИТАЦИЯ

Факторы, определяющие хронизацию боли в плече при травматическом повреждении сухожилий ротаторов . . . . .	642
<i>В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, Е.Ю. Полищук</i>	

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Случай поздней диагностики семейной средиземноморской лихорадки у компаунд-гетерозиготного пациента . . . . .	648
<i>Н.Л. Тов, И.Н. Григорьева, О.И. Доровская, К.А. Брежнева, Е.А. Мовчан, Е.Н. Березикова</i>	

Тезисы IX съезда ревматологов с международным участием / 3–5 Июля 2025 г. . . . .	652
---	-----



# C O N T E N T S

<b>Nobel Prize 2025: Regulatory T cells. ....</b>	<b>549</b>
<i>Evgeny L. Nasonov, Yuri P. Rubtsov, Anastasia S. Avdeeva</i>	

## LEADING ARTICLE

<b>Autoimmune problems of resistant schizophrenia: Lessons from rheumatology .....</b>	<b>552</b>
<i>Vasily G. Kaleda, Vladimir F. Mokhov, Denis V. Tikhonov, Tatiana N. Krasnova, Tatiana V. Beketova, Evgeny L. Nasonov</i>	

## PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

<b>Intravenous immunoglobulin in rheumatology: new data and draft clinical guidelines .....</b>	<b>559</b>
<i>Evgeny L. Nasonov, Tatiana M. Reshetnyak, Tatyana V. Beketova, Zulfiya N. Sukmarova, Anna S. Starkova</i>	

## INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

<b>EULAR 2024 recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation and comments on them. ....</b>	<b>576</b>
<i>Nadezhda M. Kosheleva, Tatiana M. Reshetnyak, Natalia I. Klimenchenko, Evgeny L. Nasonov</i>	

## REVIEWS AND LECTURES

<b>Atypical and rare forms of systemic lupus erythematosus, clinical manifestations and therapy. Part I. Skin lesions .....</b>	<b>592</b>
<i>Sergey K. Solov'yev, Elena A. Aseeva</i>	

## ORIGINAL RESEARCH

<b>Resistant to therapy psoriatic arthritis. Data from Russian Registry of psoriatic arthritis patients .....</b>	<b>598</b>
<i>Elena Yu. Loginova, Tatiana V. Korotaeva, Elena E. Gubar, Yulia L. Korsakova, Lyubov D. Vorobieva, Polina O. Tremaskina, Andrey V. Petrov, Irina M. Patrikeeva, Irina F. Umnova, Valentina N. Sorotskaya, Igor N. Pristavsky, Mariia V. Sedunova, Evgeny L. Nasonov</i>	
<b>Early predictor of high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus .....</b>	<b>604</b>
<i>Maria V. Shalygina, Tatiana V. Popkova, Alexander V. Volkov, Irina G. Kirillova</i>	
<b>Olokizumab therapy and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. ....</b>	<b>611</b>
<i>Elena V. Zonova, Andrey A. Baranov, Alina N. Egorova, Maria S. Lemak, Sofia M. Kuzkina, Evgeny L. Nasonov</i>	
<b>The impact of clinical and demographic factors on the efficacy of divozilimab in patients with systemic sclerosis: Post hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial LIBERIUS .....</b>	<b>619</b>
<i>Lidia P. Ananyeva, Alexander M. Lila, Inna Z. Gaydukova, Diana I. Abdulganieva, Mayya N. Starovoytova, Galina V. Lukina, Anastasiia A. Porozova, Anna V. Ereemeva, Polina S. Pukhtinskaia, Evgeny L. Nasonov</i>	
<b>Quality of life of patients with Takayasu arteritis in the long-term after surgical treatment .....</b>	<b>629</b>
<i>Daria A. Argunova, Vladimir A. Kulbak</i>	
<b>Cutaneous vasculitis in patients with infective endocarditis .....</b>	<b>636</b>
<i>Elena Yu. Ponomareva, Natalia M. Nikitina</i>	

## RHEUMOORTOPEDIA AND REHABILITATION

<b>Factors determining the chronicity of shoulder pain in case of traumatic injury to the rotator tendons. ....</b>	<b>642</b>
<i>Vadim A. Nesterenko, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Elena Yu. Polishchuk</i>	

## CASE DESCRIPTION

<b>A case of late diagnosis of familial Mediterranean fever in a compound-heterozygous patient .....</b>	<b>648</b>
<i>Nikita L. Tov, Irina N. Grigorieva, Olga I. Dorovskaya, Kristina A. Brezhneva, Elena A. Movchan, Ekaterina N. Berezhikova</i>	

<b>Abstracts of the IX Congress of Rheumatologists with International Participation / July 3–5, 2025 .....</b>	<b>652</b>
--	------------



## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17

ПРЕПАРАТ ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ОБА  
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССА  
ПРИ АНКИЛОЗИРУЮЩЕМ СПОНДИЛИТЕ:

- КУПИРУЕТ ВОСПАЛЕНИЕ
- ПРЕПЯТСТВУЕТ ПРОЛИФЕРАЦИИ  
КОСТНОЙ ТКАНИ\*

**40%**

пациентов достигли  
**ASAS40** на 16 неделе  
терапии\*\*

**45%**

пациентов достигли  
**частичной ремиссии ASAS**  
через год терапии\*\*

**80%**

пациентов достигли отсутствия  
активности/умеренной активности АС  
по **BASDAI** и **ASDAS-CPB** через год терапии\*\*

**УЖЕ НА 4 НЕДЕЛЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАНО ЗНАЧИМОЕ  
СНИЖЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ В СПИНЕ\*\***

\*ИЛ-17 — цитокин, играющий ключевую роль в воспалительном процессе и избыточной остеопролиферации при анкилозирующем спондилите.

Gravallese EM et al. Nat Rev Rheumatol 14, 631–640 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41584-018-0091-8>.

\*\*Data on file. BCD-085-5/ASTERA: Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности препарата нетакимаб у больных активным анкилозирующим спондилитом.

**Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®** Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®. **Краткое описание препарата Эфлейра®:** Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439 **Показания к применению:** Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание. **С осторожностью:** Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом. **Режим дозирования:** Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем 1 раз каждые 2 недели. Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. **Особые указания:** Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба. Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®. При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию. Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии. Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью. **Побочное действие:** наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis. **Иммуногенность:** в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было. **Условия хранения:** при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать! **Срок годности:** 2 года. Отпускают по рецепту.

АС — анкилозирующий спондилит.  
ASAS40 — 40% улучшение в состоянии больного АС согласно критериям Международной ассоциации по изучению спондилоартритов (ASAS).  
ASAS частичная ремиссия — наличие не более 2 баллов (по шкале 0-10) в каждом параметре из 4-х параметров ASAS.  
BASDAI — индекс оценки активности анкилозирующего спондилита.  
ASDAS-CPB — индекс активности анкилозирующего спондилита, учитывающий при расчетах С-реактивный белок.

Для получения более подробной информации о препарате ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Эфлейра®, АО «БИОКАД», Россия.

**BIOSCAD**  
Biotechnology Company





# Нобелевская премия 2025: Т-регуляторные клетки

Е.Л. Насонов<sup>1</sup>, Ю.П. Рубцов<sup>2</sup>, А.С. Авдеева<sup>1</sup>

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Рубцов ЮП, Авдеева АС. Нобелевская премия 2025: Т-регуляторные клетки. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):549–551.

## NOBEL PRIZE 2025: REGULATORY T CELLS

Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>, Yuri P. Rubtsov<sup>2</sup>, Anastasia S. Avdeeva<sup>1</sup>

For citation: Nasonov EL, Rubtsov YuP, Avdeeva AS. Nobel Prize 2025: Regulatory T cells. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):549–551 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-549-551

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ФГБУ Государственный научный центр Российской Федерации Институт биорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Shemyakin – Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry 117997, Russian Federation, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 16/10

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

Поступила 10.11.2025  
Принята 11.11.2025

6 октября 2025 года Нобелевской премии по физиологии и медицине были удостоены Мэри Бранкоу (Mary E. Brunkow), Фред Рамсделл (Fred Ramsdel) и Симон Сакагути (Shimon Sakaguchi) за открытия в области периферической иммунной толерантности, кульминацией которых стала характеристика популяции регуляторных клеток (Трег) и идентификация гена фактора транскрипции *FOXP3* (Forkhead box P3), который является мастер-регулятором этой важнейшей популяции иммунных клеток. Работы новых Нобелевских лауреатов существенно расширили представления о механизмах регуляции иммунитета, создав предпосылки для совершенно новых подходов к терапии аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований и в области трансплантологии [1]. Основное достижение исследователей состоит в формировании общепринятой в настоящее время концепции о том, что Трег представляют собой субпопуляцию CD4<sup>+</sup> Т-клеток, участвующую в поддержании иммунного гомеостаза

и играющую фундаментальную роль в предотвращении спонтанного аутоиммунитета у человека и животных [2].

Выдающуюся роль в открытии и изучении Трег сыграл японский ученый Симон Сакагути, обнаруживший, что у лабораторных мышей удаление специфической субпопуляции Т-клеток, характеризующихся мембранными маркерами CD4 и CD25, приводит к спонтанному развитию тяжелой аутоиммунной патологии, напоминающей колит и системную красную волчанку у человека, а адоптивный обратный перенос этих клеток подавляет развитие заболеваний [3]. Исследования С. Сакагути позволили сформировать новую парадигму иммунологической толерантности, которая постулировала существование не только центральной (тимусной) толерантности, но и доминантного периферического механизма, который страхует организм от аутореактивных иммунных клеток, избежавших стадии негативной селекции на уровне тимуса и попавших на периферию.



Mary E. Brunkow



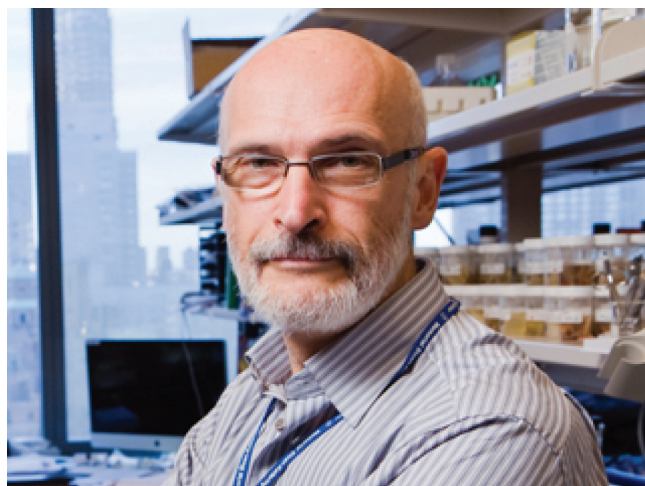
Fred Ramsdel



Shimon Sakaguchi

В 2001 г. американские исследователи Мэри Бранкоу и Фред Рамсделл расшифровали молекулярную основу синдрома IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked), представляющего собой тяжелое аутоиммунное заболевание человека, напоминающее по симптомам патологическую лимфопролиферацию и активацию аутореактивных клеток у мышей с летальной мутацией *scurfy*. Оказалось, что и у мышей, и у человека мутации, приводящие к патологии, расположены на X-хромосоме в гене, кодирующем белок FOXP3. Американские ученые из Сиэтла доказали, что именно полная или частичная потеря функции белка FOXP3 оказывает негативное влияние на реализацию иммуносупрессорной программы Трег [4–6]. В ходе дальнейших исследований они «заставили» классические (конвенциональные) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> Т-клетки синтезировать белок FOXP3, в результате чего было установлено, что такие клетки приобретают «супрессорный» фенотип и другие функциональные характеристики, присущие Трег. Эти экспериментальные данные предоставили решающие доказательства роли FOXP3 как основного (master) регуляторного фактора транскрипции, контролирующего дифференцировку и функциональную активность Трег [7].

В настоящее время FOXP3 рассматривают как центральный молекулярный «регулятор» развития и поддержания супрессорной функции Трег, являющихся высокоспециализированной субпопуляцией CD4<sup>+</sup>Т-клеток и играющих фундаментальную роль в регуляции иммунного ответа против инфекций, в патогенезе аутоиммунных, аллергических заболеваний и злокачественных новообразований. FOXP3 обеспечивает стабилизацию и супрессорную активность Трег, в том числе опосредованную CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) и высокоаффинным гетеротримерным рецептором интерлейкина (ИЛ) 2, содержащим  $\alpha$ -субъединицу (CD25) [8]. При этом FOXP3 функционирует в тесной кооперации с другими факторами транскрипции, в первую очередь с NFAT (nuclear factor of activated T cells), который при антигенной стимуляции образует комплексы с FOXP3, запускающие транскрипцию генов, характерных для Трег [9]. Установлено, что FOXP3 определяет способность Трег модулировать функции других иммунных клеток, а именно усиливать транскрипцию генов МНС (major histocompatibility complex) класса I, экспрессирующихся



Руденский Александр Юрьевич

на Т-клетках, и модулирует гуморальный иммунный ответ, подавляя активацию, пролиферацию и рекомбинацию (переключение классов Ig) В-клеток. Уникальная транскрипционная программа, зависящая в Трег от FOXP3, позволяет этим клеткам использовать множественные механизмы обеспечения иммуносупрессии, включающие прямое уничтожение клеток (гранзимы и перфорины) и продукцию ферментов, расщепляющих cAMP (cyclic adenosine triphosphate) и ATP (adenosine triphosphate), негативно влияя на деление Т-клеток.

Особое значение имеет тот факт, что в рамках иммунопатологии человека (аутоиммунитет, злокачественные новообразования), FOXP3<sup>+</sup> Трег характеризуются выраженной пластичностью, а развитие воспаления приводит к снижению их стабильности или способствует их конверсии в «патогенные» эффекторные клетки [10].

Центральная роль Трег в поддержании иммунной системы в состоянии баланса связана с синтезом «иммуносупрессорных» цитокинов (ИЛ-10, трансформирующего фактора роста  $\beta$ ), регулирующих интенсивность иммунного ответа в направлении предотвращения избыточной активации, ведущей к неконтролируемому аутоиммунитету (нарушение периферической иммунной толерантности) или ослаблению антиинфекционного иммунного ответа. С другой стороны, при злокачественных новообразованиях под влиянием опухолевого микроокружения накопление Трег приводит к подавлению цитотоксической функции антиопухолевых Т-клеток, обеспечивающих противораковый иммунитет. Кроме того, дефекты Трег ассоциируются с развитием атеросклеротического поражения сосудов [11].

Дисфункция и/или дефицит Трег — кардинальный признак аутоиммунных заболеваний, проявляющихся гиперпродукцией антител к собственным тканям (аутоантител) и развитием хронического воспаления, что создает предпосылки для разработки новых методов фармакотерапии аутоиммунной патологии [12, 13]. В настоящее время запланировано и уже частично реализовано более 200 клинических исследований (ClinicalTrials.gov), направленных на разработку различных подходов к терапии, основанной на использовании Трег [14]. Наиболее популярны следующие подходы:

- экспансия поликлональных Трег *in vitro* с использованием ИЛ-2 для их стимуляции с последующей реперфузией этих клеток;
- экспансия Трег *in vivo* с использованием низких доз ИЛ-2 или агониста рецепторов ИЛ-2 (repegaldeslrakin);
- генерация CART Трег, экспрессирующих химерный рецептор, включающий «мишеневый» аутоантительный домен, специфически блокирующий синтез аутоантител.

Следует подчеркнуть, что значительный вклад в разработку проблемы Трег [15, 16] сыграл профессор Александр Руденский — наш выдающийся соотечественник, иммунолог, работающий в США, который в настоящее время руководит иммунологической программой онкологического центра Memorial Sloan-Kettering в Нью-Йорке и является директором Людвиговского центра иммунотерапии рака.

Российские ученые, представляющие Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН и Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, в течение ряда лет

занимаются изучением роли Трег при аутоиммунных ревматических заболеваниях [17–21].

Не вызывает сомнения, что присуждение Нобелевской премии за открытие Т-регуляторных клеток послужит мощным стимулом для дальнейших исследований,

которые будут способствовать более полной расшифровке молекулярных механизмов периферической иммунологической толерантности и на этой основе — созданию новых методов профилактики и терапии аутоиммунных заболеваний человека.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Offord C. Research on immune system's 'police' garners Nobel. *Science*. 2025;390(6769):112–113. doi: 10.1126/science.aec9015
2. Shi P, Yu Y, Xie H, Yin X, Chen X, Zhao Y, et al. Recent advances in regulatory immune cells: exploring the world beyond Tregs. *Front Immunol*. 2025;16:1530301. doi: 10.3389/fimmu.2025.1530301
3. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155(3):1151–1164.
4. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerild KA, Paepers B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. *Nat Genet*. 2001;27(1):68–73. doi: 10.1038/83784
5. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, Buist N, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27(1):18–20. doi: 10.1038/83707
6. Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, Brunkow ME, Ferguson PJ, Whitesell L, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet*. 2001;27(1):20–21. doi: 10.1038/83713
7. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science*. 2003;299(5609):1057–1061. doi: 10.1126/science.1079490
8. Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FOXP3+ regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*. 2019;50(2):302–316. doi: 10.1016/j.immuni.2019.01.020
9. Wu Y, Borde M, Heissmeyer V, Feuerer M, Lapan AD, Stroud JC, et al. FOXP3 controls regulatory T cell function through cooperation with NFAT. *Cell*. 2006;126(2):375–387. doi: 10.1016/j.cell.2006.05.042
10. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102715
11. Khan A, Roy P, Ley K. Breaking tolerance: The autoimmune aspect of atherosclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(9):670–679. doi: 10.1038/s41577-024-01010-y
12. Wang L, Liang Y, Zhao C, Ma P, Zeng S, Ju D, et al. Regulatory T cells in homeostasis and disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):345. doi: 10.1038/s41392-025-02326-4
13. Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: Challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(3):158–172. doi: 10.1038/s41577-019-0232-6
14. Wright RC, Campbell DJ, Levings MK. Pharmacotherapeutic strategies to promote regulatory T cell function in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2025;94:102554. doi: 10.1016/j.coi.2025.102554
15. Rudensky AY. Regulatory T cells and Foxp3. *Immunol Rev*. 2011;241(1):260–268. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01018.x
16. Hu W, Wang ZM, Feng Y, Schizas M, Hoyos BE, van der Veen J, et al. Regulatory T cells function in established systemic inflammation and reverse fatal autoimmunity. *Nat Immunol*. 2021;22(9):1163–1174. doi: 10.1038/s41590-021-01001-4
17. Avdeeva A, Rubtsov Y, Dyikanov D, Popkova T, Nasonov E. Regulatory T cells in patients with early untreated rheumatoid arthritis: Phenotypic changes in the course of methotrexate treatment. *Biochimie*. 2020;174:9–17. doi: 10.1016/j.biochi.2020.03.014
18. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430–437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430–437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
19. Авдеева АС, Рубцов ЮП, Дыйканов ДТ, Насонов ЕЛ. Клинико-патогенетическое значение Foxp3+ регуляторных Т-клеток при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):442–455. [Avdeeva AS, Rubtsov YuP, Dyikanov DT, Nasonov EL. The clinical and pathogenetic value of Foxp3+ T regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):442–455 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-442-455
20. Быковская СН, Насонов ЕЛ. Роль дефектов иммуносупрессии в развитии аутоиммунных заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):81–84. [Bykovskaya SN, Nasonov EL. Role of immune suppression defects in the development of autoimmune diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):81–84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-623
21. Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nasonov EL, Bykovskaya SN. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 2007;601:113–119.

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Рубцов ЮП. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1865-4251>

Авдеева АС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>



# Аутоиммунные проблемы резистентной шизофрении: уроки ревматологии

В.Г. Каледа<sup>1</sup>, В.Ф. Мохов<sup>2</sup>, Д.В. Тихонов<sup>1</sup>, И.С. Лебедева<sup>1</sup>, Т.Н. Краснова<sup>2</sup>,  
Т.В. Бекетова<sup>3,4,5</sup>, Е.Л. Насонов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»  
115522, Российская

Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»  
119991, Российская Федерация, Москва, Ломоносовский просп., 27/1

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А  
<sup>4</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»  
Управления делами Президента Российской Федерации

121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимашенко, 15  
<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет»  
107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

<sup>1</sup>Scientific Center for Mental Health  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34  
<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University  
119991, Russian Federation, Moscow, Lomonosovsky avenue, 27/1

<sup>3</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>4</sup>Central State Medical Academy

of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation

В статье рассматриваются современные представления о роли иммуновоспалительных механизмов в развитии резистентной шизофрении. Обсуждается значение аутоиммунных реакций. Рассматриваются перспективные цели терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** шизофрения, резистентная шизофрения, иммуновоспалительные механизмы, аутоиммунитет, нейровоспаление

**Для цитирования:** Каледа ВГ, Мохов ВФ, Тихонов ДВ, Лебедева ИС, Краснова ТН, Бекетова ТВ, Насонов ЕЛ. Аутоиммунные проблемы резистентной шизофрении: уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):552–558.

## AUTOIMMUNE PROBLEMS OF RESISTANT SCHIZOPHRENIA: LESSONS FROM RHEUMATOLOGY

Vasily G. Kaleda<sup>1</sup>, Vladimir F. Mokhov<sup>2</sup>, Denis V. Tikhonov<sup>1</sup>, Tatiana N. Krasnova<sup>2</sup>,  
Tatiana V. Beketova<sup>3,4,5</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>5</sup>

The paper is devoted to modern ideas about the role of immune-inflammatory mechanisms in the development of resistant schizophrenia. The significance of autoimmune reactions is discussed. Promising targets of therapeutic strategies are considered.

**Key words:** schizophrenia, resistant schizophrenia, immune-inflammatory mechanisms, autoimmunity, neuroinflammation

**For citation:** Kaleda VG, Mokhov VF, Tikhonov DV, Krasnova TN, Beketova TV, Nasonov EL. Autoimmune problems of resistant schizophrenia: Lessons from rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):552–558 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-552-558

Аутоиммунитет — патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным структурным компонентам организма (аутоантигенам), который ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1–3]. Аутоиммунные заболевания включают более 100 нозологических форм, представленных во всех разделах клинической медицины [3].

В последние годы большой интерес вызывают проблемы аутоиммунной патологии при психиатрических заболеваниях [4–6], в том числе при шизофрении и особенно при резистентной форме шизофрении (РШ), при которой, несмотря на стандартную терапию антипсихотическими препаратами, не удается надежно контролировать симптомы заболевания [7–10]. В настоящее время критерии РШ включают: сохранение психотической симптоматики более чем на 6 недель на фоне антипсихотической монотерапии ( $\geq 600$  мг в хлорпромазиновом эквиваленте) со средним или высоким уровнем тяжести симптомов по стандартизированным шкалам; не менее двух предыдущих курсов антипсихотического лечения; как минимум одно измерение уровня нейролептики в крови; приверженность к лечению не менее 80% при отсутствии положительного эффекта на фоне приема

клозапина в эффективной дозе [11–13]. В целом развитие РШ наблюдается у 10–60% пациентов с шизофренией (в среднем у 30%), причем мужчины страдают РШ чаще и более тяжело, чем женщины [14–16]. При этом спектр психопатологической симптоматики шизофрении представлен различной степенью выраженности продуктивных, негативных и когнитивных расстройств. Наиболее неблагоприятными симптомами шизофрении, трудно поддающимися лечению, являются негативные и когнитивные расстройства. Последние относятся к числу основных проявлений шизофрении и характеризуются в первую очередь расстройствами эмоциональной-волевой сферы (притупленный аффект, алогия, ангедония, абulia, асоциальность) [17, 18].

Среди механизмов развития РШ рассматриваются нарушения в глутаматергической, дофаминергической, серотонинергической системах, влияние окситоцина, канабиноидов, воспалительного и окислительного стресса, генетической детерминированности. Природа когнитивных симптомов многообразна и связана с нарушениями различных систем нейромедиаторов, регулирующих память, обучение и исполнительные функции. Например, дисфункция дофаминергической системы может влиять на исполнительные функции, а нарушения холинергической системы связаны с проблемами памяти [19]. Лучше

121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A  
<sup>5</sup>Moscow Polytechnic University  
 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

**Контакты:** Бекетова Татьяна Валентиновна, [doc@tvbek.ru](mailto:doc@tvbek.ru)  
**Contacts:** Tatiana Beketova, [doc@tvbek.ru](mailto:doc@tvbek.ru)

**Поступила** 29.10.2025  
**Принята** 11.11.2025

поддаются лечению позитивные симптомы шизофрении, которые у пациентов с РШ преимущественно представлены галлюцинаторно-бредовыми расстройствами [20]. Следует отметить, что антипсихотики как первого, так и второго поколения имеют ряд нежелательных эффектов, способных в ряде случаев существенно ухудшать качество жизни пациентов [21, 22].

Наряду с нейромедиаторными нарушениями в патогенезе шизофрении рассматриваются генетические факторы [23] и хроническое воспаление, что может объяснять феномен повторных циклов заболевания [6].

При РШ отмечены изменения на уровне структурно-функциональных характеристик головного мозга. Так, по сравнению с психически здоровыми, у пациентов с РШ (без учета ответа на клозапин) отмечены меньшая толщина коры в различных отделах мозга, а также меньшие объемы миндалевидного тела, гиппокампа и прилежащего ядра при увеличенном объеме правого бледного шара [24].

Нейровизуализационные исследования свидетельствуют о более выраженном истончении коры головного мозга и уменьшении подкорковых образований при РШ в сравнении с больными, отвечающими на терапию [25]. Также у резистентных пациентов выявляют более выраженные нарушения работы дефолтной сети [26], отмечены микроструктурные аномалии трактов белого вещества [27].

Среди причин наблюдаемых структурно-функциональных аномалий при шизофрении, в частности при РШ, рассматривают воспалительные процессы. Следует отметить, что публикации, посвященные РШ, единичны. Имеются данные о том, что уровень иммунного дисбаланса может напрямую коррелировать с объемом боковых желудочков [28], а у больных шизофренией с первым эпизодом заболевания — с аномалиями микроструктуры трактов белого вещества [29]. В систематическом обзоре отмечена корреляция между иммунологическими показателями и МРТ-характеристиками отдельных областей головного мозга у больных с биполярным аффективным расстройством [30].

Все это ставит вопрос о необходимости расшифровки взаимосвязей между нейровизуализационными и иммунологическими доменами в патогенезе РШ.

В настоящее время наиболее эффективным препаратом для лечения РШ является клозапин, механизм действия которого не вполне изучен и прежде всего объясняется влиянием на глутаматную систему [9]. При этом дисфункция рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA, N-methyl-D-aspartate) играет центральную роль в развитии РШ, о чем, в частности, свидетельствуют данные нейровизуа-

лизационных исследований, выявляющих повышение уровня глутамата в головном мозге [31, 32].

Как уже отмечалось, в последние годы все шире обсуждается потенциальная роль иммунных механизмов в патогенезе РШ, связанных с развитием аутоиммунного воспаления [4–6, 33–38]. Об этом косвенно свидетельствуют ассоциация шизофрении и системных аутоиммунных заболеваний [35–37], гиперпродукция широкого спектра аутоантител [5], развитие психозов при аутоиммунных заболеваниях [36–39]. Обсуждается потенциальная эффективность терапии противовоспалительными препаратами, применяемыми для лечения аутоиммунных заболеваний, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [40].

Психические расстройства с шизофреноподобной симптоматикой могут развиваться в дебюте системных аутоиммунных заболеваний и доминировать в клинической картине. Описаны случаи острого психоза как проявления васкулита центральной нервной системы (ЦНС) [41], синдрома Сусака [42], системных васкулитов, включая гранулематоз с полиангиитом [43], микроскопический полиангиит [44], болезнь Бехчета [45], синдрома Шегрена [46], системной красной волчанки (СКВ) [47]. Психические расстройства при СКВ (нейролюпус) являются фактором неблагоприятного прогноза, встречаются у 7–20% пациентов и проявляются различными симптомами, в тяжелых случаях включающими психотические состояния (галлюцинаторно-бредовые расстройства), суицидальное поведение, расстройства настроения (депрессии, мании, смешанные состояния) [48, 49]. В сыворотках пациентов с шизофренией в отсутствии клинических признаков определенных аутоиммунных заболеваний обнаруживают различные аутоантитела [50–53], включая антинуклеарные антитела (АНА), антитела к дезоксирибонуклеиновой кислоте (анти-ДНК), антитела к кардиолипину (АКЛ), ревматоидный фактор (РФ). Так, по данным систематического обзора, в сыворотке крови пациентов с шизофренией была статистически значимо выше по сравнению с контролем частота выявления АКЛ IgG ( $p < 0,01$ ) и уровнем АКЛ IgG и IgM ( $p < 0,02$ ) [54]. При этом у АНА-позитивных пациентов отмечены значительно более низкие параметры шкалы краткой психиатрической оценки BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), чем у АНА-негативных. Однако в исследовании H.C. van Mierlo и соавт. [55] различия в частоте АНА у пациентов с расстройствами шизофренического спектра и в контроле отсутствовали. Необходимо отметить, что некоторые антипсихотические препараты, в первую очередь сульпирид, амисульприд, рисперидон и галоперидол, могут индуцировать гиперпродукцию АНА [56].

Ещё в 1967 г было описано присутствие в сыворотке крови и спинномозговой жидкости пациентов с шизофренией аутоантител к антигенам мозга [57, 58]. Весомым доказательством возможной аутоиммунной природы психоза стало описание в 2007 г. лимбического энцефалита, связанного с антителами к GluN1-субъединице рецепторов NMDA нейронов ЦНС, при котором нередко доминируют психические расстройства [59, 60]. Эти исследования привлекли внимание к проблеме аутоиммунных нейропсихических заболеваний, в частности аутоиммунных энцефалитов. Вслед за открытием аутоиммунного энцефалита, связанного с антителами к рецепторам NMDA, последовало описание других аутоиммунных энцефалитов, ассоциированных с аутоантителами против различных синаптических рецепторов или поверхностных белков [4, 61–63]. Описана группа пациентов ( $n=164$ ) с аутоиммунным психозом (71% – с антителами к рецепторам NMDA), у которых в 39% случаев первоначально был ошибочно диагностирован первый психотический приступ кататонно-галлюцинаторно-бредовой структуры. Галлюцинации присутствовали в 83% случаев, бред – в 77%, тяжелая когнитивная дисфункция – в 75%, кататония – в 64%; наиболее распространенным неврологическим проявлением были судороги (63%). У пациентов с РШ обнаружены аутоантитела против молекулы адгезии нервных клеток 1 [64], нейрексина 1 $\alpha$  [65]. Примечательно, что после введения этих антител крысам отмечались изменения в поведении, аналогичные шизофрении [64, 65].

Важным этапом в развитии «воспалительной» теории шизофрении стало открытие роли Toll-подобных рецепторов (TLR, Toll-like receptors) [66], активация которых ассоциируется с когнитивными нарушениями, что может быть опосредовано провоспалительными цитокинами, интерлейкином (ИЛ) 6 и ИЛ-8 [67]. Отмечена отрицательная связь между уровнем в плазме крови ИЛ-6 и показателями внимания, функционированием долгосрочной и краткосрочной памяти, между ИЛ-8 и коэффициентом интеллекта, фактором некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и логической памятью, а также социальным познанием и уровнем ИЛ-10 и С-реактивным белком (СРБ).

Примерно у 40% пациентов с шизофренией в дорсолатеральной префронтальной коре было выявлено увеличение экспрессии матриксной РНК (мРНК) ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8,  $\alpha$ 1-антихимотрипсинсерпина, ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B) [68], что ассоциировалось с парадоксальным снижением концентрации ФНО- $\alpha$ . Уровни рецептора макрофагов CD163 наряду с ИЛ-6 и ИЛ-18 рассматривают в качестве предикторов разделения на подгруппы с низкой и высокой активностью воспаления, ассоциирующейся с аккумуляцией макрофагов вокруг капилляров и в паренхиме, особенно вблизи дофаминовых нейронов [68].

У пациентов с РШ (резистентных к клозапину) часто выявляют повышение концентрации ИЛ-6 и ИЛ-2 [40, 69], а также ИЛ-17A, ИЛ-12/ИЛ-23p40 и ИЛ-6 [70, 71]. Необходимо отметить, что у пациентов с РШ после электросудорожной терапии на фоне клинического улучшения происходит статистически значимое снижение концентрации ИЛ-10 и ИЛ-17 в отсутствии динамики ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и растворимых рецепторов ИЛ-2. Кроме того, выявляется корреляция между уровнем цитокинов и показателями шкалы позитивных и негативных симптомов PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) [72]. Интересно,

что лечение клозапином сопровождается снижением уровня антител к NMDA-рецепторам (а также к альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовой кислоте) [73]. Показано, что гиперпродукция этих антител ассоциируется с повышением резистентности к лечению нейрореплептиками [74].

Расширение представлений о роли иммунных механизмов в патогенезе РШ стало основанием для разработки новой стратегии лечения, связанной с изучением эффективности противовоспалительной и иммуномодулирующей терапии. Так, недавно опубликованы результаты небольшого пилотного двойного слепого рандомизированного клинического плацебо-контролируемого исследования (РПКИ), включившего 12 пациентов с шизофренией, в котором изучали эффективность раннего присоединения к антипсихотической терапии глюкокортикоидами (преднизолон 40 мг/сут. с постепенным снижением дозы до отмены в течение 6 недель) [75]. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности преднизолона с тенденцией к более выраженному уменьшению психотических симптомов по сравнению с группой плацебо; на 6-й неделе отмечены статистически значимые различия общего балла PANSS ( $p=0,021$ ).

Обсуждается потенциальная эффективность при шизофрении терапии ГИБП, в первую очередь моноклональными антителами (мАТ) к ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [76–78], хотя применение мАТ изначально имеет недостатки, связанные с их плохим проникновением в ЦНС через гематоэнцефалический барьер.

В РПКИ, посвященном изучению эффективности мАТ к рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба (ТЦЗ), были включены 36 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством с исходным баллом PANSS >60, принимавшие не менее месяца стабильные дозы антипсихотических препаратов [76]. Пациентам назначали ТЦЗ внутривенно 8 мг/кг один раз в месяц в течение 3 месяцев либо плацебо. Первичной конечной точкой РПКИ было влияние на общий балл PANSS на 12-й неделе. Результаты не показали существенного влияния лечения ТЦЗ на общую тяжесть симптомов, позитивные симптомы, когнитивные функции или функциональную недостаточность между двумя группами. Вместе с тем у пациентов, получавших ТЦЗ, отмечено значительное улучшение по подшкале негативных симптомов PANSS.

В РПКИ, в котором изучалась эффективность мАТ к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаб), у пациентов с резистентной депрессией ( $n=60$ ) [77], также не было установлено статистически значимых различий в изменении оценок по шкале Гамильтона для депрессии (первичная конечная точка). В то же время у пациентов, ответивших на терапию инфликсимабом, исходные концентрации ФНО- $\alpha$  и его растворимых рецепторов были статистически значимо выше ( $p<0,05$ ), а к 12-й неделе происходило более выраженное снижение уровня СРБ ( $p<0,01$ ) по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение.

В РПКИ, посвященное оценке эффективности мАТ к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумаб), были включены 27 пациентов с шизофренией или шизоаффективным расстройством и лабораторной воспалительной активностью (повышение уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, СРБ) [78]. Установлено, что в группе пациентов, получивших однократно подкожно канакинумаб (150 мг) в дополнение к антипсихотическим препаратам, наряду со статистически значимым снижением



уровня СРБ к 4-й неделе ( $p \leq 0,0003$ ) через 8 недель наблюдалось значительное уменьшение клинических симптомов по сравнению с плацебо ( $p=0,02$ ). Динамика уровня СРБ по отношению к исходному была статистически значимым предиктором изменения выраженности позитивных симптомов по шкале PANSS. Статистически значимой динамики негативных или когнитивных симптомов шизофрении в двух группах не отмечено.

В качестве перспективного направления лечения РШ рассматривают анти-В-клеточную терапию ритуксимабом (РТМ) [79], представляющим собой мАТ к CD20<sup>+</sup> В-клеткам, вызывающим их деpleцию [80]. РТМ широко применяется в ревматологии для лечения различных форм системных аутоиммунных заболеваний, в том числе при рефрактерном поражении ЦНС у пациентов с СКВ [81–84]. В двух пилотных исследованиях [79] оценивали эффективность однократного внутривенного введения РТМ (1000 мг) в качестве дополнительной терапии у 9 пациентов с РШ и у 10 пациентов с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР). Установлено значительное улучшение состояния пациентов по шкале PANSS на 12-й, 20-й и 40-й неделях (при этом 7 пациентов достигли снижения PANSS  $\geq 40\%$  к 12-й неделе) и по шкалам CGI (Clinical Global Impression Scale) и PSP (Personal and Social Performance Scale), а также когнитивных функций, что было более выражено в группе пациентов с РШ, чем при ОКР. Переносимость лечения РТМ была хорошая, хотя в некоторых случаях наблюдали транзиторное усиление тревожности и психотических симптомов.

Примечательно, что у пациентов с шизофренией лечение клозапином ассоциируется с уменьшением количества В-клеток памяти с переключенным изотипом, плазмобластов [33] и снижение концентрации иммуноглобулинов [85]. Другой применяемый при РШ антипсихотик второго поколения рisperидон способен влиять на метилирование ДНК и уменьшать число В-клеток, что коррелирует с клиническим улучшением при первом эпизоде

психоза [86]. Следует отметить, что у пациентов с шизофренией отмечены положительные корреляции между увеличением концентрации BAFF (B cell-activating factor) и выраженностью позитивных психотических симптомов по шкале PANSS ( $p=0,024$ ), низкими значениями шкалы глобального функционирования (GAF, Global Assessment of Functioning Scale), а также повышением уровня широкого спектра провоспалительных цитокинов [87]. Напомним, что BAFF относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток [88], а мАТ, блокирующие BAFF (белимуаб) и/или рецепторы BAFF, продемонстрировали высокую эффективность при СКВ [89] и других аутоиммунных заболеваниях [89].

В целом результаты, полученные в исследованиях РТМ, вносят существенный вклад в понимание роли аутоиммунных механизмов в развитии РШ и свидетельствуют о перспективах дальнейшего изучения места анти-В-клеточной терапии расстройств шизофренического спектра, в том числе инновационных препаратов, позволяющих повысить ее эффективность [90].

#### Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциально-го конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

#### 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

- Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18(7):716–724. doi: 10.1038/ni.3731
- Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397–420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397–420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369–395. doi: 10.1111/joim.12395
- Cabrera-Maqueda JM, Planagumà J, Guasp M, Dalmau J. Autoimmune neuropsychiatric disorders manifesting with psychosis. *J Clin Invest*. 2025;135(20):e196507. doi: 10.1172/JCI196507
- Shiwaku H. Autoantibodies and inflammation in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2025;79(10):611–618. doi: 10.1111/pcn.13872
- Ключник ТП, Смелевич АВ, Голиббет ВЕ, Зозуля СА, Воронина ЕИ. К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предрасположенности в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6–13. [Klyushnik TP, Smulevich AV, Golimbet VE, Zozulya SA, Voronova EI. The creation of clinical and biological concept of schizophrenia: Participation of chronic inflammation and genetic predisposition in the formation of psychopathological disorders. *Psychiatry (Moscow)*. 2022;20(2):6–13 (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
- Кайдан МА, Бравве ЛВ. Клинико-психопатологические особенности резистентной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2025;125(2):43–50 [Kaidan MA, Bravve LV. Clinical and psychopathological features of treatment-resistant schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2025;125(2):43–50 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202512502143
- Chouinard G, Chouinard VA. Atypical antipsychotics: CATIE study, drug-induced movement disorder and resulting iatrogenic psychiatric-like symptoms, supersensitivity rebound psychosis and withdrawal discontinuation syndromes. *Psychother Psychosom*. 2008;77:69–77. doi: 10.1159/000112883
- Тихонов ДВ, Помыткина АН, Калед ВГ. Современные аспекты резистентности при шизофрении. *Психическое здоровье*. 2021;(12):79–89. [Tikhonov DV, Pomytkina AN, Kaleda VG. Modern aspects of resistance in schizophrenia. *Mental Health*. 2021;(12):79–89 (In Russ.)]. doi: 10.25557/2074-014X.2021.12.79-89
- Chakrabarti S. Clozapine resistant schizophrenia: Newer avenues of management. *World J Psychiatry*. 2021;11(8):429–448. doi: 10.5498/wjp.v11.i8.429
- Ying J, Chew QH, McIntyre RS, Sim K. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations,

- and implications for precision psychiatry: A scoping review. *Genes (Basel)*. 2023;14(3):689. doi: 10.3390/genes14030689
12. Biso L, Carli M, Scarselli M, Longoni B. Overview of novel antipsychotic drugs: State of the art, new mechanisms, and clinical aspects of promising compounds. *Biomedicines*. 2025;13(1):85. doi: 10.3390/biomedicines13010085
  13. Detanac M, Williams C, Dragovic M, Shymko G, John AP. Prevalence of treatment-resistant schizophrenia among people with early psychosis and its clinical and demographic correlates. *Aust N Z J Psychiatry*. 2024;58(12):1080-1089. doi: 10.1177/00048674241274314
  14. Nucifora FC Jr, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiol Dis*. 2019;131:104257. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.016
  15. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000;401:3-38. doi: 10.1111/j.0065-1591.2000.0ap25.x
  16. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995;152(5):698-703. doi: 10.1176/ajp.152.5.698
  17. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull*. 2015;41(4):892-899. doi: 10.1093/schbul/sbu170
  18. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: New developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):664-677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6
  19. Смулевич АБ. Новая психопатологическая парадигма шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(1):7-15. [Smulevich AB. The new psychopathological paradigm of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(1):7-15 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20241240117
  20. Kaleda V, Tikhonov D. Psychometric assessment of patients with treatment-resistant schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2024;67(Suppl 1):S749-S750. doi: 10.1192/j.eurpsy.2024.1560
  21. Monteleone P, Cascino G, Rossi A, Rocca P, Bertolino A, Aguglia E, et al.; Italian Network for Research on Psychoses. Evolution of antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia in the real-life: A 4-year follow-up naturalistic study. *Schizophr Res*. 2022;248:279-286. doi: 10.1016/j.schres.2022.08.015
  22. Carli M, Kolachalam S, Longoni B, Pintauro A, Baldini M, Aringhieri S, et al. Atypical antipsychotics and metabolic syndrome: From molecular mechanisms to clinical differences. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(3):238. doi: 10.3390/ph14030238
  23. Schmidt-Kastner R, Guloksuz S, Kietzmann T, van Os J, Rutten BPF. Mutation-intolerant genes and monogenic disease genes in 145 loci of schizophrenia (SCZ) GWAS are linked to the ischemia-hypoxia response. *Schizophr Bull*. 2019;45(Suppl 2):S342-S343. doi: 10.1093/schbul/sbz020.639
  24. Дудина АН, Тихонов ДВ, Вершинина ОЮ, Каледва ВГ, Лебедева ИС. Структурная МРТ головного мозга при терапевтически резистентной шизофрении. *Психиатрия*. 2024;22(1):15-25. [Dudina AN, Tikhonov DV, Vershinina OYu, Kaleda VG, Lebedeva IS. Structural MRI of the brain in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry (Moscow)*. 2024;22(1):15-25 (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-1-15-25
  25. Itahashi T, Noda Y, Iwata Y, Tarumi R, Tsugawa S, Plitman E, et al. Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin*. 2021;32:102852. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102852
  26. Huang H, Qin X, Xu R, Xiong Y, Hao K, Chen C, et al. Default mode network, disorganization, and treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2025 Mar 3:sbaf018. doi: 10.1093/schbul/sbaf018
  27. Matrone M, Kotzalidis GD, Romano A, Bozzao A, Cuomo I, Valente F, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early- and adult-onset patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2022;114:110493. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110493
  28. Chen W, Gou M, Wang L, Li N, Li W, Tong J, et al. Inflammatory disequilibrium and lateral ventricular enlargement in treatment-resistant schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;72:18-29. doi: 10.1016/j.euroneuro.2023.03.014
  29. Gou M, Li W, Tong J, Zhou Y, Xie T, Yu T, et al. Correlation of Immune-Inflammatory Response System (IRS)/Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) with white matter integrity in first-episode patients with schizophrenia. *Mol Neurobiol*. 2024;61(5):2754-2763. doi: 10.1007/s12035-023-03694-0
  30. Saccaro LF, Crokaert J, Perroud N, Piguet C. Structural and functional MRI correlates of inflammation in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord*. 2023;325:83-92. doi: 10.1016/j.jad.2022.12.162
  31. Nayak U, Manikkath J, Arora D, Mudgal J. Impact of neuroinflammation on brain glutamate and dopamine signalling in schizophrenia: An update. *Metab Brain Dis*. 2025;40(2):119. doi: 10.1007/s11011-025-01548-3
  32. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: Theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol*. 2012;3(1):195. doi: 10.3389/fphar.2012.00195
  33. Liu J, Zhao W, Wang Y. Lights and shadows of clozapine on the immune system in schizophrenia: A narrative literature review. *Metab Brain Dis*. 2025;40(2):128. doi: 10.1007/s11011-025-01558-1
  34. Miller BJ, Goldsmith DR. Evaluating the hypothesis that schizophrenia is an inflammatory disorder. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2020;18(4):391-401. doi: 10.1176/appi.focus.20200015
  35. Benros ME, Eaton WW, Mortensen PB. The epidemiologic evidence linking autoimmune diseases and psychosis. *Biol Psychiatry*. 2014;75(4):300-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.09.023
  36. Jeppesen R, Benros ME. Autoimmune diseases and psychotic disorders. *Front Psychiatry*. 2019;10:131. doi: 10.3389/fpsy.2019.00131
  37. Benros ME, Nielsen PR, Nordentoft M, Eaton WW, Dalton SO, Mortensen PB. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: A 30-year population-based register study. *Am J Psychiatry*. 2011;168(12):1303-1310. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.11030516
  38. Eaton WW, Pedersen MG, Nielsen PR, Mortensen PB. Autoimmune diseases, bipolar disorder, and non-affective psychosis. *Bipolar Disord*. 2010;12(6):638-646. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00853.x
  39. Chen SJ, Chao YL, Chen CY, Chang CM, Wu EC, Wu CS, et al. Prevalence of autoimmune diseases in in-patients with schizophrenia: Nationwide population-based study. *Br J Psychiatry*. 2012;200(5):374-380. doi: 10.1192/bjp.bp.111.092098
  40. Sá ZC, Buinho A, Oliveira T, Soares FR, Rema JP, Novais F. Neuroinflammation treatment options in resistant schizophrenia – State of the art. *Curr Treat Options Psych*. 2025;12(26). doi: 10.1007/s40501-025-00356-x
  41. Fontes H, Nzwallo H, Mendes S, Fernandes S, Ponte G, Pereira M. Central nervous system vasculitis presenting as acute psychotic disorder. *Eur Psychiatry*. 2011;26(S2):745-745. doi: 10.1016/S0924-9338(11)72450-6
  42. Бекетова ТВ, Коновалов РН. Синдром Сусака (ретино-кохлео-церебральная васкулопатия). *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):249-252. [Beketova TV, Kononov RN. Susac's syndrome (retinocochleocerebral vasculopathy). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):249-252 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-249-252
  43. Gasparinho R, Fernandes N, Martins M, Santos N, Ferreira LP, Alho A. Psychosis as the first manifestation of granulomatosis with polyangiitis – A case report. *Psychiatr Danub*. 2022;34(2):315-317. doi: 10.24869/psyd.2022.315

44. Duarte EV, Suárez GP, Hernández SV, Beltrán JC. Psicosis y alteraciones en la sensoripercepción como manifestaciones atípicas de la poliangitis microscópica. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27(2):135-140. doi: 10.1016/j.rcreue.2019.04.008
45. Patel P, Steinschneider M, Boneparth A, Lantos G. Neuro-Behçet disease presenting with acute psychosis in an adolescent. *J Child Neurol*. 2014;29(9):NP86-NP91. doi: 10.1177/0883073813504137
46. Lin CE. One patient with Sjogren's syndrome presenting schizophrenia-like symptoms. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:661-663. doi: 10.2147/NDT.S97753
47. Hajjaj I, Adali I, Idrissi Ouali M, Kissani N. Un accès psychotique aigu révélateur d'un neurolupus avec images atypiques à l'IRM encéphalique [An acute psychotic episode revealing neuropsychiatric lupus with atypical brain MRI]. *Encephale*. 2012;38(6):519-523 (In French). doi: 10.1016/j.encep.2012.04.004
48. Sibley JT, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992;19(1):47-52.
49. Пизова НВ. Неврологические и психические расстройства при системной красной волчанке. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(8):76-83. [Pizova NV. Neuropsychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2010;110(8):76-83 (In Russ.)].
50. Ganguli R, Rabin BS, Kelly RH, Lyte M, Ragu U. Clinical and laboratory evidence of autoimmunity in acute schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;496:676-685. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb35829.x
51. Tanaka S, Matsunaga H, Kimura M, Tatsumi Ki, Hidaka Y, Takanoto T, et al. Autoantibodies against four kinds of neurotransmitter receptors in psychiatric disorders. *J Neuroimmunol*. 2003;141(1-2):155-164. doi: 10.1016/s0165-5728(03)00252-2
52. Laske C, Zank M, Klein R, Stransky E, Batra A, Buchkremer G, Schott K. Autoantibody reactivity in serum of patients with major depression, schizophrenia and healthy controls. *Psychiatry Res*. 2008;158(1):83-86. doi: 10.1016/j.psychres.2006.04.023
53. Schott K, Schaefer JE, Richartz E, Batra A, Eusterschulte B, Klein R, et al. Autoantibodies to serotonin in serum of patients with psychiatric disorders. *Psychiatry Res*. 2003;121(1):51-57. doi: 10.1016/s0165-1781(03)00137-9
54. Ezeoke A, Mellor A, Buckley P, Miller B. A systematic, quantitative review of blood autoantibodies in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;150(1):245-251. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.029
55. van Mierlo HC, de Witte L, Derksen RH, Otten HG; GROUP investigators. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with schizophrenia spectrum disorders: Results from a large cohort study. *NPJ Schizophr*. 2015;1:15013. doi: 10.1038/npschz.2015.13
56. Alarcón-Segovia D, Fishbein E, Cetina JA, Raya RJ, Barrera E. Antigenic specificity of chlorpromazine-induced antinuclear antibodies. *Clin Exp Immunol*. 1973;15(4):543-548.
57. Heath RG, Krupp IM. Schizophrenia as an immunologic disorder. I. Demonstration of antibrain globulins by fluorescent antibody techniques. *Arch Gen Psychiatry*. 1967;16(1):1-9. doi: 10.1001/archpsyc.1967.01730190003001
58. Heath RG, Krupp IM. Catatonia induced in monkeys by antibrain antibody. *Am J Psychiatry*. 1967;123(12):1499-1504. doi: 10.1176/ajp.123.12.1499
59. Kayser MS, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis in psychiatry. *Curr Psychiatry Rev*. 2011;7(3):189-193. doi: 10.2174/1573400117971831849
60. Yucel Y, Sidow NO, Yilmaz A. Approach and overview of autoimmune encephalitis: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2025;104(21):e42472. doi: 10.1097/MD.00000000000042472
61. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to synaptic receptors and neuronal cell surface proteins in autoimmune diseases of the central nervous system. *Physiol Rev*. 2017;97(2):839-887. doi: 10.1152/physrev.00010.2016
62. Ramirez-Bermudez J, Espinola-Nadurille M, Restrepo-Martinez M, Martínez-Ángeles V, Martínez-Carrillo F, Cascante L, et al. Autoimmune psychosis: Psychopathological patterns and outcome after immunotherapy. *Schizophr Res*. 2025;281:10-19. doi: 10.1016/j.schres.2025.04.024
63. Pollak TA, McCormack R, Peakman M, Nicholson TR, David AS. Prevalence of anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor [corrected] antibodies in patients with schizophrenia and related psychoses: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2014;44(12):2475-2487. doi: 10.1017/S003329171300295X
64. Shiwaku H, Katayama S, Kondo K, Nakano Y, Tanaka H, Yoshioaka Y, et al. Autoantibodies against NCAM1 from patients with schizophrenia cause schizophrenia-related behavior and changes in synapses in mice. *Cell Rep Med*. 2022;3(4):100597. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100597
65. Shiwaku H, Katayama S, Gao M, Kondo K, Nakano Y, Motokawa Y, et al. Analyzing schizophrenia-related phenotypes in mice caused by autoantibodies against NRXN1α in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2023;111:32-45. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.028
66. Ключник ТП, Зозуля СА. Иммунология шизофрении: современный взгляд на воспалительные гипотезы заболевания. *Психиатрия*. 2024;22(4):14-25. [Klyushnik TP, Zozulya SA. Immunology of schizophrenia: A modern view on inflammatory hypotheses of the disease. *Psychiatry (Moscow)*. 2024;22(4):14-25 (In Russ.)]. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-14-25
67. Patlola SR, Holleran L, Dauvermann MR, Rokita K, Laughneach A, Hallahan B, et al. Investigating the relationship between Toll-like receptor activity, low-grade inflammation and cognitive deficits in schizophrenia patients – A mediation analysis. *Brain Behav Immun*. 2025;128:529-539. doi: 10.1016/j.bbi.2025.04.024
68. Zhu Y, Webster MJ, Walker AK, Massa P, Middleton FA, Weickert CS. Increased prefrontal cortical cells positive for macrophage/microglial marker CD163 along blood vessels characterizes a neuropathology of neuroinflammatory schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2023;111:46-60. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.018
69. Zhilyaeva TV, Rukavishnikov GV, Manakova EA, Mazo GE. Serum interleukin-6 in schizophrenia: Associations with clinical and sociodemographic characteristics. *Consort Psychiatr*. 2023;4(4):5-16. doi: 10.17816/CP11067
70. Shnayder NA, Khasanova AK, Strelnik AI, Al-Zamil M, Otmakhov AP, Neznanov NG, et al. Cytokine imbalance as a biomarker of treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11324. doi: 10.3390/ijms231911324
71. Leboyer M, Godin O, Terro E, Boukouaci W, Lu CL, Andre M, et al.; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Groups. Immune signatures of treatment-resistant schizophrenia: A FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) study. *Schizophr Bull Open*. 2021;2(1):sgab012. doi: 10.1093/schizbullopen/sgab012
72. Szota AM, Ćwiklińska-Jurkowska M, Radajewska I, Lis K, Grudzik P, Drózd W. Effect of electroconvulsive therapy (ECT) on IL-1β, IP-10, IL-17, TNFα, IL-10 and soluble IL-2 receptor in treatment-resistant schizophrenia (TRS) patients – A preliminary study. *J Clin Med*. 2025;14(9):3170. doi: 10.3390/jcm14093170
73. He J, Li J, Wei Y, He Z, Liu J, Yuan N, et al. Multiple serum anti-glutamate receptor antibody levels in clozapine-treated/naïve patients with treatment-resistant schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):248. doi: 10.1186/s12888-024-05689-0
74. Tong J, Zhou Y, Huang J, Zhang P, Fan F, Chen S, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibody and white matter deficits in schizophrenia treatment-resistance. *Schizophr Bull*. 2021;47(5):1463-1472. doi: 10.1093/schbul/sbab003
75. Hoprekstad GE, Johnsen E, Bartz-Johannessen C, Bjarke JK, Drosos P, Fasmer OB, et al. Prednisolone add-on in early phase schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Brain Behav Immun Health*. 2025;48:101047. doi: 10.1016/j.bbih.2025.101047
76. Girgis RR, Ciarleglio A, Choo T, Haynes G, Bathon JM, Cremers 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



77. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(1):31–41. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
78. Weickert TW, Jacomb I, Lenroot R, Lappin J, Weinberg D, Brooks WS, et al. Adjunctive canakinumab reduces peripheral inflammation markers and improves positive symptoms in people with schizophrenia and inflammation: A randomized control trial. *Brain Behav Immun*. 2024;115:191–200. doi: 10.1016/j.bbi.2023.10.012
79. Bejerot S, Siga Stein S, Welin E, Eklund D, Hylén U, Humble MB. Rituximab as an adjunctive treatment for schizophrenia spectrum disorder or obsessive-compulsive disorder: Two open-label pilot studies on treatment-resistant patients. *J Psychiatr Res*. 2023;158:319–329. doi: 10.1016/j.jpsychires.2022.12.003
80. 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;57:1–40. [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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57:1–40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-3-40
81. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayama S, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):470–475. doi: 10.1136/ard.2006.057885
82. Rodziewicz M, Dyball S, David T, Sutton E, Parker B, Bruce IN. The effectiveness of rituximab in the real-world treatment of neuropsychiatric SLE: Results from the British Isles Lupus Assessment Group Biologics Register (BILAG-BR). *Ann Rheum Dis*. 2024;83:137–138. doi: 10.1136/annrheumdis-2024-eular.4840
83. Angeletti A, Baraldi O, Chiocchini AL, Comai G, Cravedi P, La Manna G. Rituximab as first-line therapy in severe lupus erythematosus with neuropsychiatric and renal involvement: A case-report and review of the literature. *J Clin Case Rep*. 2017;7(10):1033. doi: 10.4172/2165-7920.10001033
84. Wang H, Zhao L, Yang S, Ding H, Wu W, Yu L, et al. Rituximab as the first-line treatment in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2025;16:1599473. doi: 10.3389/fimmu.2025.1599473
85. Griffiths K, Mellado MR, Chung R, Lally J, McQueen G, Sendt KV, et al. Changes in immunoglobulin levels during clozapine treatment in schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2024;115:223–228. doi: 10.1016/j.bbi.2023.10.001
86. Ota VK, Spindola LM, Stavrum AK, Costa GO, Bugiga AVG, Noto MN, et al. Longitudinal DNA methylation and cell-type proportions alterations in risperidone treatment response in first-episode psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025;139:111402. doi: 10.1016/j.pnpbp.2025.111402
87. Boukouaci W, Lajnef M, Wu CL, Bouassida J, Saitoh K, Sugunasabesan S, et al. B cell-activating factor (BAFF): A promising trans-nosographic biomarker of inflammation and autoimmunity in bipolar disorder and schizophrenia. *Brain Behav Immun*. 2024;121:178–188. doi: 10.1016/j.bbi.2024.07.025
88. Li L, Shen S, Shao S, Dang E, Wang G, Fang H, et al. The role of B cell-activating factor system in autoimmune diseases: Mechanisms, disease implications, and therapeutic advances. *Front Immunol*. 2025;16:1538555. doi: 10.3389/fimmu.2025.1538555
89. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белимуаб 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367–383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
90. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262–279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — From monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262–279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279

**Каледа В.Г.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

**Мохов В.Ф.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0555-3096>

**Тихонов Д.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3001-7842>

**Лебедева И.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

**Краснова Т.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>

**Бекетова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>

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



# Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций

Е.Л. Насонов<sup>1</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1</sup>, Т.В. Бекетова<sup>1,2,3</sup>, З.Н. Сукмарова<sup>1</sup>, А.С. Старкова<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>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15  
<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семёновская, 38

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A  
<sup>3</sup>Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

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

**Поступила** 10.11.2025  
**Принята** 11.11.2025

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — клинко-иммунологические синдромы, характеризующиеся развитием как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии. В спектре препаратов, применяющихся для лечения САРЗ, определенные позиции уже более 50 лет занимает внутривенный иммуноглобулин (ВИГ), другим не менее важным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (inborn errors of immunity) и вторичных иммунодефицитах. Фактически ВИГ является прототипом «биологических агентов», предшествующим разработке моноклональных антител (мАТ) для лечения заболеваний человека. В нарративном обзоре рассматриваются новые данные, касающиеся эффективности и безопасности ВИГ при САРЗ; значение ВИГ в заместительной терапии у пациентов с гипогаммаглобулинемией, в первую очередь связанной с анти-В-клеточной терапией. Представлен проект клинических рекомендаций, касающихся применения ВИГ для лечения САРЗ.

**Ключевые слова:** системные аутоиммунные ревматические заболевания, внутривенный иммуноглобулин, анти-В-клеточная терапия

**Для цитирования:** Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Бекетова Т.В., Сукмарова ЗН, Старкова АС. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):559–575.

## INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN RHEUMATOLOGY: NEW DATA AND DRAFT CLINICAL GUIDELINES

Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1</sup>, Tatyana V. Beketova<sup>1,2,3</sup>, Zulfya N. Sukmarova<sup>1</sup>, Anna S. Starkova<sup>1</sup>

Systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD) are clinical and immunological syndromes characterized by the development of both unique and common (partially overlapping) clinical and pathological manifestations, a variety of course and progression options, “response” to anti-inflammatory therapy and the severity of “comorbid” pathology. Intravenous immunoglobulin (IVIg) has held a prominent position in the spectrum of drugs used to treat SARD for over 50 years. Another equally important indication for its use is replacement therapy for primary (inborn errors of immunity) and secondary immunodeficiencies. In fact, IVIg is a prototype of “biological agents”, preceding the development of monoclonal antibodies (mAbs), which began to be used in clinical practice for the treatment of SARDs. This narrative review examines new data regarding the efficacy and safety of IVIg in SARDs and the role of IVIg in replacement therapy in patients with hypogammaglobulinemia, primarily associated with anti-B cell therapy. Draft clinical guidelines regarding the use of IVIg for the treatment of SARDs are presented.

**Key words:** systemic autoimmune rheumatic diseases, intravenous immunoglobulin, anti-B cell therapy

**For citation:** Nasonov EL, Reshetnyak TM, Beketova TV, Sukmarova ZN, Starkova AS. Intravenous immunoglobulin in rheumatology: new data and draft clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):559–575 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-559-575

### 1. Введение

Системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ) — клинко-иммунологические синдромы, характеризующиеся развитием как уникальных, так и общих (частично перекрещивающихся) клинических и патологических проявлений, разнообразием вариантов течения и прогрессирования, «ответа» на противовоспалительную терапию и тяжести «коморбидной» патологии [1–3]. Для лечения САРЗ в начале XXI века разработано и внедрено в клиническую практику более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих активность провоспалительных цитокинов, патологическую активацию

В-клеток, ко-стимуляцию Т-клеток, и группа синтетических «таргетных» препаратов, в первую очередь ингибиторы янус-киназы (JAK, Janus kinase), модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления [4–6].

В спектре препаратов, применяющихся для лечения САРЗ, определенные позиции уже более 50 лет занимает внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) [7–10], другим важным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (inborn errors of immunity) и вторичных иммунодефицитах [11]. Фактически ВИГ можно рассматривать как прототип «биологических агентов» (ГИБП), моноклональных антител (мАТ) и рекомбинантных белков,

которые совершили революцию в лечении САРЗ в начале XXI века. Интерес к применению ВИГ при САРЗ сохраняется и даже нарастает, несмотря на широкое внедрение инновационных методов «таргетной» терапии, позволившей кардинально улучшить исходы заболеваний в отношении качества и продолжительности жизни [4–6]. Ограниченность доказательств эффективности ВИГ на основе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) препятствует включению ВИГ в клинические рекомендации и стандарты лечения большинства САРЗ. В то же время, по данным многочисленных неконтролируемых клинических исследований, применение ВИГ в высоких дозах по «незарегистрированным показаниям» (off-label), нередко в качестве терапии «спасения» (rescue), весьма эффективно у пациентов с САРЗ в отношении определенного спектра клинических проявлений, рефрактерных к стандартной терапии [7–10]. Очевидно, что это направление терапии ВИГ в определенной степени соответствует современным тенденциям ревматологии, акцентировавшей внимание на проблеме «трудно поддающихся лечению» (D2T, difficult-to-treat) пациентов с САРЗ [12–15]. Новый аспект применения ВИГ в ревматологии связан с все более широким применением анти-В-клеточной терапии, основанной на использовании мАТ к В-клеткам [16–19], а совсем недавно – и CAR-T-клеточной (chimeric antigen receptor T cell) терапии [20–22], нередко приводящей к развитию гипогаммаглобулинемии, ассоциирующейся с риском инфекционных осложнений и снижением эффективности вакцинации.

Все это вместе взятое послужило основанием для данной публикации, представляющей собой нарративный обзор, целью которого является обсуждение новых данных, касающихся перспектив и потенциальных показаний для применения ВИГ в ревматологии и разработке проекта клинических рекомендаций, касающихся фармакотерапии САРЗ с использованием ВИГ.

## 2. Характеристика и механизмы действия внутривенного иммуноглобулина

Напомним, что иммуноглобулины (Ig) – это гликопротеины, синтезирующиеся плазматическими клетками в ответ на различные антигенные стимулы, которые, выполняя функцию антител, участвуют в регуляции широкого спектра физиологических и патологических процессов в организме человека [11]. В зависимости от структуры Fc-фрагмента молекулы Ig они подразделяются на четыре класса: IgG, IgM, IgA и IgE. IgG в свою очередь подразделяются на субклассы IgG1, IgG2, IgG3, IgG4; IgA – на субклассы IgA1 и IgA2. Наиболее распространенным Ig (75–80% от всего пула Ig) является IgG, концентрация которого в плазме варьирует от 7 до 16 г/л; концентрация IgA (15%) составляет 0,7–4,5 г/л; концентрация IgM – 0,4–3 г/л.

ВИГ представляет собой полиспецифический IgG, получаемый из плазмы здоровых доноров (5000–10000 человек) путем серии строго стандартизованных процедур: ферментная обработка при низких значениях pH; холодное спиртовое фракционирование (процедура Cohn – Oncley); хроматография; элиминация вирусов. Стабильность препарата обеспечивается высокой концентрацией IgG (не менее 20%) и добавлением различных стабилизаторов.

В каждом препарате ВИГ содержится >95% IgG (IgG1 – 55–70%; IgG2 – 0–6%; IgG4 – 0,7–2,6%), <2,5% IgA и следовые количества IgM.

Показания для назначения ВИГ условно подразделяются на две основные категории [11]:

1. Низкодозовая заместительная терапия при иммунодефицитах.
2. Высокодозовая иммуномодулирующая и противовоспалительная терапия.

После внутривенного введения период полужизни ВИГ составляет 3–4 недели. При использовании в качестве заместительной терапии доза ВИГ составляет 0,4–0,6 г/кг 1 раз в месяц, что позволяет достигнуть уровня IgG в плазме в диапазоне от 1,2 до 1,4 г/л, что достаточно для предотвращения инфекционных осложнений у иммунодефицитных пациентов. При проведении иммуномодулирующей терапии ВИГ вводится в высокой дозе (1,0–3,0 г/кг), позволяющей достигнуть концентрации IgG в плазме в пределах 2,5–3,5 г/л. Обычно протокол включает инфузии ВИГ по 400 мг/день в течение 5 дней.

Потенциальные механизмы, определяющие иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты ВИГ, многообразны, опосредуются как Fab-, так и Fc-фрагментами молекулы IgG и детально рассмотрены в серии обзоров [23–26]. Следует особо подчеркнуть, что противовоспалительный потенциал ВИГ во многом определяется выраженностью сialiрирования Fc-домена молекулы IgG, определяющей характер взаимодействия с ингибиторными рецепторами (FcRIIb, DC-SIGN), экспрессирующимися на макрофагах и дендритных клетках [26].

Полагают, что существуют как общие, так и специфические механизмы действия ВИГ, значение которых может зависеть от преобладающих механизмов патогенеза при различных САРЗ [7].

Универсальный механизм действия ВИГ связан с присутствием в составе нормального IgG широкого спектра так называемых «естественных» (natural) аутоантител, которые синтезируются особой субпопуляцией В-клеток (В1-клетки) в отсутствие антигенной стимуляции [27]. Эти антитела, блокируя патогенные эффекты микроорганизмов и участвуя в клиренсе продуктов разрушения клеток, рассматриваются как «первая линия» защиты от вирусных и бактериальных инфекций. Другим компонентом ВИГ являются антиидиотипические антитела (распознают антиген-связывающий участок молекулы IgG, локализованный в Fab-фрагменте), которые обладают способностью блокировать эффекты патогенных аутоантител и в целом играют важную роль в поддержании гомеостаза иммунной системы. Важные механизмы действия ВИГ при САРЗ могут быть связаны с ингибированием образования мембраноатакующего комплекса (C5b-9) системы комплемента, восстановлением нарушенного метаболизма иммунных клеток [28], модуляцией активности макрофагов, нейтрофилов, В-клеток [23, 26] и Т-регуляторных (Трег) клеток [29], дефект которых играет фундаментальную роль в патогенезе САРЗ [30, 31].

## 3. Клиническая эффективность

Материалы, касающиеся эффективности ВИГ при САРЗ, суммированы в таблице 1.

**Таблица 1. Эффективность внутривенного иммуноглобулина при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях**

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
<b>Системная красная волчанка</b>		
Sakthiswary R., D'Crus D. [32]	Метаанализ (3 контролируемых и 10 наблюдательных исследований)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение индекса активности (<math>p=0,002</math>)</li> <li>Увеличение уровня компонентов комплемента (<math>p=0,001</math>)</li> </ul>
Goodfield M. et al. [33]	Клинические наблюдения Резистентная кожная КВ ( $n=12$ ) Доза ВИГ – 1 г/кг, затем 400 мг в течение нескольких месяцев	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ремиссия (улучшение <math>&gt;75\%</math>) – 5 пациентов</li> <li>Частичная ремиссия (улучшение <math>&gt;50\%</math>) – 2 пациента</li> <li>Минимальный эффект (улучшение <math>&lt;50\%</math>) – 3 пациента</li> <li>Острый кожный васкулит – 1 пациент (отмена терапии)</li> </ul>
Kaya M.N. et al. [34]	Ретроспективное исследование Резистентная СКВ ( $n=31$ ) Доза ВИГ – 2 г/кг/мес. Гематологические нарушения ( $n=20$ ) Тромбоцитопения ( $n=8$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение протеинурии (<math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>Снижение уровня антител к ДНК (<math>p&lt;0,001</math>).</li> <li>Увеличение уровня комплемента (<math>p&lt;0,001</math>).</li> </ul>
Primo-Gabriel C. et al. [35]	Систематический обзор СКВ ( $n=198$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Клинический эффект – 84,3% пациентов</li> <li>Полный эффект – 31,3% пациентов</li> <li>Частичный эффект – 53% пациентов</li> <li>Поражение органов дыхания (<math>n=5</math>) – 100% пациентов</li> <li>Поражение сердца (<math>n=18</math>) – 82,4% пациентов</li> <li>Нейропсихические нарушения (<math>n=18</math>) – 53,8% пациентов</li> <li>НР (умеренные) – 20,2% пациентов</li> </ul>
Nieto-Aristizábal I. et al. [36]	Одноцентровое ретроспективное исследование СКВ ( $n=63$ ) Доза ВИГ – 2 г/кг в течение 2–5 дней Основные показания: тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия, гипогаммаглобулинемия, инфекционные осложнения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стабилизация гематологических нарушений, ассоциирующаяся со статистически значимым снижением индекса SLEDAI-2K</li> <li>Летальность 1 пациента (септический шок, активность СКВ)</li> <li>НР умеренные</li> </ul>
Camara I. et al. [37]	Одноцентровое наблюдательное исследование СКВ ( $n=52$ ) Доза ВИГ – 400 мг/кг в течение 5 дней Основные показания: активность инфекции ( $n=27$ ); резистентность к стандартной терапии ( $n=26$ )	<p>Активность заболевания и инфекции (<math>n=27</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Полная ремиссия – 9 пациентов,</li> <li>Частичная ремиссия – 8 пациентов</li> <li>Отсутствие эффекта – 8 пациентов</li> <li>Общая эффективность – 62,96% пациентов</li> </ul> <p>Резистентность к терапии (<math>n=26</math>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Полная ремиссия – 6 пациентов</li> <li>Частичная ремиссия – 12 пациентов</li> <li>Отсутствие эффекта – 8 пациентов</li> </ul> <p>Общая эффективность – 69,23% Обострение через 3–23 мес. – 7 пациентов</p>
Cajamaca-Barón J. et al. [38]	Систематический обзор (28 публикаций) Волчаночный нефрит, рефрактерный к стандартной терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>Эффективность – 60–70% (кроме ВН V класса)</li> <li>Нормализация протеинурии (<math>&lt;0,5</math> г) – 24% пациентов</li> <li>НР – 11,5–24,1% пациентов</li> </ul>
<b>Системная склеродермия</b>		
Koczanowski S. et al. [39]	Систематический обзор (12 публикаций, 266 пациентов)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение кожного фиброза</li> <li>Уменьшение болей в мышцах и суставах</li> <li>Уменьшение симптомов поражения ЖКТ</li> <li>Стабилизация функции легких</li> <li>Снижение дозы ГК</li> <li>Улучшение качества жизни</li> </ul>
Neto M. et al. [40]	Обзор клинических наблюдений ( $n=25$ ) Различные ЖКТ-симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение ЖКТ-симптомов</li> </ul>
Tandaipan J. et al. [41]	Ретроспективное многоцентровое исследование ( $n=78$ ); «перекрест» с ИФМ (41%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение мышечной силы – 92% пациентов (<math>p=0,001</math>)</li> <li>Снижение КФК (<math>p=0,02</math>)</li> <li>Уменьшение mRSS (<math>p=0,015</math>)</li> <li>Снижение общего счета UCLA-GIT (<math>p=0,05</math>)</li> <li>Обнаружение анти-РНК полимеразы III: отсутствие эффекта в отношении поражения ЖКТ (<math>p=0,039</math>)</li> <li>Стабилизация кардиореспираторных проявлений</li> <li>НР – 12 пациентов (отмена ВИГ – 1 пациент)</li> </ul>

Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
<b>АНЦА-системные васкулиты</b>		
Crickx E. et al. [42]	Одноцентровое ретроспективное исследование ( $n=92$ ) Основное показание: рецидивирующее течение (83%)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ремиссия (6 мес.) – 56% пациентов</li> <li>Неэффективность терапии – 7% пациентов</li> <li>НР – 33% пациентов</li> <li>Отмена терапии – 7% пациентов</li> </ul>
Benavides-Villanueva F. et al. [43]	Одноцентровое наблюдательное исследование ( $n=28$ ) Доза ВИГ – 2 г/кг Основные показания: рецидивирующее/рефрактерное течение ( $n=25$ ); тяжелая инфекция ( $n=3$ ); оба показания ( $n=5$ )	<p>Снижение BVAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Через 1 мес. – 34,6% пациентов</li> <li>Через 2 года – 56,5% пациентов</li> </ul> <p>Снижение дозы ГК</p>
Shimizu T. et al. [44]	Метаанализ (9 исследований; $n=184$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение BVAS (<math>p=0,0006</math>)</li> <li>Снижение титров АНЦА (<math>p=0,0006</math>)</li> <li>Снижение концентрации СРБ (<math>p=0,002</math>)</li> </ul>
Danieli M.G. et al. [45]	ЭГПА (18 пациентов; 9 пациентов с ВИГ + плазмаферез; 8 пациентов – стандартная терапия)	<p>Ремиссия (12 мес.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ВИГ – 100% пациентов; контроль – 44% пациентов</li> </ul> <p>Положительная динамика на фоне ВИГ по сравнению с контролем:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BVAS (<math>p&lt;0,01</math>)</li> <li>Счет тяжести васкулита (<math>p&lt;0,02</math>)</li> <li>Модифицированный счет Rankin (<math>p&lt;0,04</math>)</li> <li>Снижение частоты обострений и остеопороза</li> </ul>
Koike H et al. [46]	Многоцентровое РКИ Ремиссия ЭГПА с дистальной нейропатией ( $n=23$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Положительная динамика мышечного индекса (<math>p=0,002</math>)</li> <li>Уменьшение нейропатической боли по ВАШ (<math>p=0,005</math>)</li> <li>Эффект ВИГ сохранялся 8 нед.</li> </ul>
<b>Другие васкулопатии</b>		
Gao Y., Jin H. [47]	Ливедо-васкулит ( $n=80$ ) Систематический обзор Доза ВИГ – 1–2 г/кг, каждые 4 нед.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общая эффективность – 95%</li> <li>Уменьшение болей, исчезновение кожных язв и нефрологических проявлений, снижение дозы ГК</li> <li>Тяжелые НР – нет</li> </ul>
Kim E.J. et al. [48]	Рефрактерный ливедо-васкулит ( $n=7$ ) Доза ВИГ – 2 г/кг ежемесячно	<ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение клинического счета (эритема, язвы, боль; <math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Обострение – 6 пациентов</li> <li>Длительная ремиссия (7 лет) – 1 пациент</li> </ul>
<b>Идиопатические воспалительные миопатии</b>		
Goswami R.P. et al. [49]	Систематический обзор и метаанализ (29 исследований; 576 пациентов; 576 пациентов с ИВМ, 32 пациента с ювенильным дерматомиозитом)	<p>Все пациенты, получавшие ВИГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частичный мышечный ответ – 88,5% пациентов</li> </ul> <p>ВИГ в качестве «первой линия» терапии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Частичный мышечный ответ – 77,07% пациентов</li> <li>Обострение – 22,76% пациентов</li> <li>Уменьшение интенсивности поражения кожи и дисфагии</li> <li>Снижение дозы ГК и иммунодепрессантов – 40,9% пациентов</li> <li>Частота НР – очень низкая</li> </ul>
Galimberti F. et al. [50]	Ретроспективное исследование ( $n=42$ ) Рефрактерный кожный ДМ ( $n=15$ ) Рефрактерный кожный ДМ с поражением легких ( $n=27$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Улучшение поражения кожи – 83% пациентов</li> <li>Отмена или снижение дозы иммуносупрессивных препаратов – 80% пациентов</li> </ul>
Marie I. et al. [51]	Ретроспективное исследование ( $n=73$ ) ПМ/ДМ с рефрактерным поражением пищевода Доза ВИГ – 2 мг/кг/мес.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Исчезновение признаков поражения пищевода – 82,2% пациентов</li> </ul>
Bounfour T. et al. [52]	Одноцентровое ретроспективное исследование ( $n=27$ ) ДМ с тяжелым изолированным поражением кожи	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полный эффект – 19 (70%) пациентов</li> <li>Обострение – 10 (53%) пациентов</li> <li>Эффективность повторного курса ВИГ – 6 из 10 пациентов</li> </ul>
Raaphorst J. et al. [53]	Метаанализ Cochrane (16 исследований; 789 пациентов)	<p>Эффективность по сравнению с ПЛ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Снижение инвалидности: SMD=0,86</li> <li>Увеличение мышечной силы: SMD=0,78</li> <li>Эффективность по критериям ACR/EULAR: RR=1,80</li> <li>Улучшение кожных симптомов: MD=8,20</li> <li>НР: RR=1,91</li> </ul>



Авторы	Характеристика исследования	Основные результаты
Lim J. et al. [54]	Открытое РКИ, фаза II ( $n=20$ ) ВИГ в качестве первой линии терапии ДМ ( $n=9$ ); ИОНМ ( $n=6$ ); миозит с перекрестным синдромом ( $n=4$ ); антисинтетазный синдром ( $n=1$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренное улучшение – 8 (42%) пациентов через 9 нед., 6 пациентов через 3 нед.</li> <li>Терапия «спасения» (rescue) – 7 пациентов</li> </ul>
Aggarwal R. et al. [55–57] Werth V.P. et al. [58]	РПКИ, фаза III ProDERM ( $n=95$ ) Доза ВИГ – 2 мг/кг каждые 4 нед., затем 6 инфузий в открытом режиме	<ul style="list-style-type: none"> <li>TIS (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Счет CDASI-D (<math>p&lt;0,0001</math>)</li> <li>Положительная динамика системных проявлений (ВАШ):</li> <li>Легочные (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Скелетные (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Конституциональные (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Желудочно-кишечные (<math>p=0,005</math>)</li> <li>Артрит (<math>p=0,01</math>)</li> <li>Артралгии (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>Усталость (<math>p=0,008</math>)</li> <li>Дисфония (<math>p=0,04</math>)</li> <li>Похудание (<math>p=0,04</math>)</li> <li>Дисфагия (<math>p&lt;0,001</math>)</li> <li>НР: ВИГ – 57,7%; ПЛ – 22,9%</li> <li>Отмена терапии ВИГ из-за НР – 8 пациентов</li> </ul>
<b>Другие заболевания</b>		
Ronick M. et al. [59]	Гангренозная пиодермия Ретроспективное исследование ( $n=81$ ) Монотерапия или комбинированная терапия	Эффективность терапии: <ul style="list-style-type: none"> <li>Через 1 мес. – 49,3% пациентов</li> <li>Через 6 мес. – 18,8% пациентов (полный эффект)</li> <li>НР – 12,3% пациентов</li> </ul>

**Примечание:** КВ – красная волчанка; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГК – глюкокортикоиды; ИФМ – иммуноферментный метод; КФК – креатинфосфокиназа; mRSS – modified Rodnan Skin Score; UCLA-GIT – University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium gastrointestinal tract 2.0; BVAS – Birmingham Vasculitis Activity Score; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; СРБ – С-реактивный белок; ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопия; ДМ – дерматомиозит; ПМ – полимиозит; ПЛ – плацебо; SMD – standardized mean difference; АСР – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); EULAR – Европейский альянс ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); RR – relative risk; MD – mean difference; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ИОНМ – иммуноопосредованная некротизирующая миопатия; РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование; TIS – Total Improvement Score; CDASI – Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index

### 3.1. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, которое рассматривается как прототип системной аутоиммунной патологии человека и характеризуется гиперпродукцией широкого спектра аутоантител, участвующих в аутоиммунном повреждении тканей, и развитием коморбидной патологии [60, 61]. В настоящее время в лечении СКВ достигнут значительный прогресс, связанный с оптимизацией терапии глюкокортикоидами (ГК), применением гидроксихлорохина и особенно ГИБП, блокирующих активацию В-клеточно-го иммунитета и синтез интерферона типа I, что позволяет достигнуть ремиссии у большинства пациентов [62].

Применение ВИГ весьма эффективно у пациентов с тяжелым течением СКВ, рефрактерным к стандартной терапии, обладает определенным стероид-сберегающим эффектом [32–38, 63–67]. Имеются данные об эффективности ВИГ у пациентов с АФС [68–70], в том числе с катастрофическим АФС [71], в отношении нейropsychических проявлений и акушерской патологии [72–77], при тяжелом поражении кожи (панникулит, везикулобулезная сыпь, язвы голени), миокардите и синдроме активации макрофагов [78].

Предполагается, что при СКВ эффективность ВИГ связана с разнообразными механизмами, включая модуляцию функциональной активности Т- и В-клеток, син-

тез провоспалительных цитокинов, включая интерферон (ИФН) типа I, подавление активации комплемента и образование иммунных комплексов.

### 3.2. Системная склеродермия

Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующим кожным фиброзом, облитерацией микрососудистого русла, избыточным отложением внеклеточного матрикса во внутренних органах и гиперпродукцией «склеродермических» аутоантител [79].

Потенциальная эффективность ВИГ, проявляющаяся снижением отложения коллагена в коже и синтеза трансформирующего фактора роста (ТФР)  $\beta$  и интерлейкина (ИЛ) 4, была продемонстрирована в пре-клинических исследованиях на модели склеродермии у лабораторных животных [80]. Особый интерес представляет исследование о потенциальных «мишенях» ВИГ на модели НОСИ (hypochlorous acid)-индуцированной модели ССД, в котором было показано предотвращение кожного воспаления и фиброза, ассоциирующегося с уменьшением инфильтрации кожи иммунными клетками, экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , ИЛ-6), предотвращением нарушения гомеостаза клеток селезенки [81].

В серии клинических исследований [41] и систематических обзорах [39, 40] продемонстрировано положительное

влияние ВИГ на кожный счет Rodnan, поражение суставов и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая псевдообструкцию кишечника [82–84]. Последнее связывают с подавлением синтеза антител к мускариноподобным рецепторам [84]. Примечательно, что у пациентов с субтипом ССД, ассоциированным с обнаружением антител к топоизомеразе I, имела место резистентность к терапии ВИГ [41].

3.3. Системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами

Системные васкулиты (СВ) — заболевания, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления определяются типом, калибром, локализацией пораженных сосудов и тяжестью иммуновоспалительных реакций. АНЦА-ассоциированный СВ — группа САРЗ, характеризующаяся некротизирующим васкулитом с отсутствием иммунных депозитов, с преимущественным поражением мелких сосудов, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) со специфичностью к миелопероксидазе (МПО) или протеиназе-3 (ПРЗ). Группа АНЦА-СВ включает микроскопический полиангиит (МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [85].

По данным метаанализа, лечение ВИГ ассоциируется со статистически значимым снижением индекса BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), титров АНЦА, концентрации С-реактивного белка в течение 6 месяцев после введения препарата [44]. В недавнем исследовании, в которое вошли пациенты с рефрактерным течением АНЦА-СВ или обострением на фоне стандартной терапии, отмечены быстрая положительная динамика индекса BVAS в течение 1 мес. (34,6% пациентов) и в течение 2 лет (55,5% пациентов) и снижение дозы ГК [43].

Данные о применении ВИГ для лечения других форм СВ ограничены. Отмечена эффективность терапии ВИГ (в комбинации с ГК) при артериите Такаясу [86], рефрактерном узелковом полиартериите [87–90], IgA-васкулите (поражения ЖКТ и кожи) [91, 92] и болезни Бехчета [93, 94].

3.4. Идиопатические воспалительные миопатии

Идиопатическая воспалительная миопатия (ИВМ) — аутоиммунное заболевание, включающее четыре субтипа:

дерматомиозит (ДМ), иммуноопосредованная некротизирующая миопатия (ИОНМ), антисинтетазный синдром и миозит с «включениями», — которые характеризуются тяжелой прогрессирующей проксимальной мышечной слабостью, различаются по спектру клинических проявлений, иммунологических нарушений и «ответу» на противовоспалительную терапию [95]. В сыворотках пациентов с ИВМ выявляется широкий спектр миозит-специфических и миозит-ассоциированных аутоантител.

Первое РПКИ, продемонстрировавшее эффективность ВИГ при рефрактерном ДМ, было проведено М.С. Dalakas и соавт. [96] еще в 1994 г. Материалы, суммированные в серии обзоров [97, 98] и метаанализе Cochrane [53], свидетельствуют об эффективности ВИГ в отношении поражения кожи, интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и дисфагии. По данным пилотного исследования (фаза II), введение ВИГ эффективно примерно у половины пациентов с недавно развившейся ИВМ в качестве «первого» противовоспалительного препарата [54].

Особый интерес представляют данные РКПИ ProDERM (фаза III), убедительно продемонстрировавшие эффективность ВИГ у пациентов с ДМ как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах [55–58]. У пациентов с ИВМ эффективность ГИБП не зависит от возраста, пола, этнической принадлежности, длительности заболевания, начальной дозы ГК и неэффективности предшествующей терапии [99]. Наиболее выраженный эффект отмечен в отношении кожных симптомов (гелиотропная сыпь, эритема в области околоногтевого ложа) [100] и у пациентов с положительными результатами определения антител к фактору транскрипции TIF1-γ (transcriptional intermediary factor 1 gamma) [99]. В целом эффективность терапии была выше у пациентов, в сыворотках которых были обнаружены миозит-специфические антитела (или при отсутствии антител), чем у пациентов, в сыворотках которых были обнаружены миозит-ассоциированные антитела, а пациенты с ИЗЛ были более рефрактерны к ВИГ, чем пациенты без ИЗЛ.

Согласно международным рекомендациям, ВИГ следует использовать в качестве препарата «первой линии» у пациентов с тяжелым ДМ, а при умеренно тяжелом и легком ДМ — в качестве «второй» и «третьей» линии терапии [98] (табл. 2).

Таблица 2. Международные рекомендации по применению внутривенного иммуноглобулина у пациентов с идиопатической воспалительной миопатией

Организации	Рекомендации	Уровень доказательности
German Society of Neurology/ German Society of Rheumatology [101]	Начальная терапия при тяжелом течении ВИГ 2 г/кг в течение 6 месяцев Резистентность к стандартной терапии ВИГ 2 г/кг в течение 6 месяцев	Нет данных
European Neuromuscular Center [102]	Анти-SRP-миопатия и анти-HMGCR-миопатия ВИГ 2 г/кг в течение 6 мес.	Нет данных
Brazilian Society of Rheumatology [103]	Рефрактерное течение миозита ВИГ 2 г/кг в виде монотерапии или комбинации с иммуносупрессантами	B; C
Japan College of Rheumatology/ Japanese Society of Neurology, Japanese Dermatological Association [104]	Резистентность к терапии ГК ВИГ 1–2 г/кг	B; C1
British Society for Rheumatology [105]	Рефрактерное или тяжелое течение миозита ВИГ (в комбинации с циклоспорином А)	B

Примечание: ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; SRP – signal recognition particle; HMGCR – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase; ГК – глюкокортикоиды

Одно из доказанных точек приложения ВИГ — ингибция активации системы комплемента, а именно формирование мембрано-атакующего комплекса (C5a-C9) в мышечных капиллярах [106]. Недавно получены данные, свидетельствующие об активации синтеза ИФН типа I при ИБМ [107, 108], играющего важную роль в иммунопатогенезе CAP3 [109, 110]. Одним из биомаркеров, индуцированных ИФН типа I, является Siglec-1 (Sialic acid-binding Ig-like lectin), экспрессия которого увеличена при ИБМ [108, 111, 112] и коррелирует с выраженной мышечной слабости. У пациентов с ИБМ на фоне монотерапии ВИГ отмечено снижение экспрессии Siglec-1, коррелирующее с клиническим улучшением [108].

### 3.5. Аутоиммунная патология при COVID-19

Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19, coronavirus disease), этиологически связанной с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), привлекла внимание к новым клиническим и фундаментальным проблемам иммунопатологии заболеваний человека, связанным с вирус-индуцированным аутоиммунитетом и аутовоспалением [113, 114]. Развитие иммунопатологического процесса у пациентов с COVID-19, «длительным» COVID-19 и после вакцинации против вируса SARS-CoV-2 может сопровождаться развитием экстрапульмональных симптомов, характерных для широкого круга аутоиммунных заболеваний [115]. Ряд препаратов, в начале разрабатывающихся для лечения CAP3 (ГК, ингибиторы ИЛ-6, ИЛ-1, JAK), в настоящее время «репозиционированы» для лечения осложнений COVID-19, связанных с развитием гипервоспаления [116].

Результаты клинических исследований, касающихся эффективности ВИГ при COVID-19, противоречивы [117]. По данным метаанализа (5 рандомизированных контролируемых и 12 наблюдательных исследований; 1925 пациентов, получавших ВИГ, и 2786 пациентов группы контроля), терапия ВИГ не приводила к снижению летальности, длительности госпитализации и потребности в вентилизации легких. Однако у пациентов с тяжелым течением COVID-19 применение ВИГ ассоциировалось со снижением летальности ( $p=0,02$ ) [118]. Данные клинических наблюдений свидетельствуют об определенной эффективности ВИГ у пациентов с неврологическими проявлениями COVID-19, включающими полинейропатию, энцефалит, судороги и др. [119].

После завершения острого периода инфекции вирус SARS-CoV-2 нередко характеризуется длительным персистированием определенного спектра клинических проявлений, которые определяются как «длительный» (long) COVID-19 [120] и характеризуются легочными и нейропсихическими (напоминают миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости/фибромиалгию, нейропатии) проявлениями, реже — системными воспалительными, аутоиммунными, кардиоваскулярными, почечными, мышечно-скелетными симптомами и чаще имеют место у пациентов, перенесших тяжелую форму COVID-19. Имеются данные об эффективности ВИГ у пациентов с «длительным» COVID-19, проявляющимся разнообразными неврологическими (в первую очередь когнитивными — аутоиммунный энцефалит) и кардиоваскулярными симптомами и иммунологическими нарушениями [117, 121, 122].

### 3.6. Рецидивирующий перикардит

Перикардит — клинический синдром, характеризующийся воспалением и утолщением перикарда, относится к числу наиболее распространенных форм воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы [123]. Особое внимание привлекает рецидивирующий перикардит (РП), нередко встречающийся при CAP3 [124, 125].

По данным метаанализа, включавшего пациентов с РП (45% пациентов — с идиопатическим), после однократного введения ВИГ (0,4–0,5 г/кг/день в течение 5 дней), у 83% пациентов наблюдалось развитие ремиссии, позволившей отменить ГК, но рецидивы перикардита имели место у 26,6% пациентов [126]. Совсем недавно было проведено многоцентровое когортное исследование, включавшее 43 пациентов с рефрактерным РП (84% пациентов — с идиопатическим), среди которых 60% ранее получали антагонист рецепторов ИЛ-1 (анакинру) [127]. Введение ВИГ (400–500 мг/кг/день) ассоциировалось с развитием ремиссии у 93% пациентов; частота рецидивов и необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии снизилась с 1,80 до 0,46 событий и с 0,79 до 0,6 события соответственно ( $p<0,001$ ). Отмечено также уменьшение потребности в назначении ГК (с 72,1% до 19,4%;  $p<0,001$ ) и анакинры (с 60,5% до 23,3%;  $p<0,02$ ). НР отмечены у 37% пациентов, но только у одного пациента возникла необходимость в отмене ВИГ из-за развития нейтропении.

### 3.7. Анти-В-клеточная терапия и внутривенный иммуноглобулин

Учитывая данные о фундаментальной роли патологической активации В-клеток в развитии аутоиммунной патологии [128], специфическая модуляция функции и истощение (depletion) В-клеток занимают центральное место в фармакотерапии CAP3 [4, 129–131]. Предварительные данные свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии МАТ к CD20 ритуксимабом (РТМ) и ВИГ, что может быть связано с синергическим механизмом действия этих препаратов при CAP3 [132, 133]. Механизмы, определяющие иммуномодулирующие эффекты ВИГ многообразны: связывание с ингибиторным рецептором CD22, запускающее серию ассоциированных с В-клеточным рецептором (ВКР) сигнальных путей (включая активацию Erk1/2), способствующих апоптозу В-клеток; связывание с ингибиторным рецептором FcγRIIb, ведущее к ингибции ВКР-индуцированной Ca<sup>2+</sup>-сигналикации и клеточной пролиферации; анти-идиотипическая регуляция синтеза аутоантител; ингибция связанной с Toll-подобными рецепторами (TLR, Toll-like receptors) 9 и TLR-7 активации В-клеток и супрессия TLR-индуцированного синтеза цитокинов [134, 135]. В связи с этим представляют интерес данные об эффективности комбинированной терапии РТМ и препаратом белимумаб, представляющим собой МАТ к BAFF (B cell activating factor) при «рефрактерной» СКВ [136, 137]. Примечательно, что у пациентов с демиелинизирующей нейропатией на фоне лечения ВИГ отмечено снижение концентрации BAFF [138–140]. Однако данные, касающиеся клинической эффективности комбинированной терапии РТМ и ВИГ, касаются главным образом пациентов с пузырчаткой, а при CAP3 пока немногочисленны [133] (табл. 3).



Таблица 3. Эффективность комбинированной терапии ритуксимабом и внутривенным иммуноглобулином при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Авторы	Заболевание (n)	Результаты
Watson E. et al. [141]	СКВ с поражением ЦНС (n=1)	Исчезновение нейropsychических симптомов и снижение активности СКВ
Cheikh M.M. et al. [142]	СКВ с поражением ЦНС и почек (n=1)	Уменьшение нейropsychических симптомов и ремиссия нефрита
Birnbaum J. et al. [143]	Синдром Шегрена и сенсорная нейропатия (n=1)	Уменьшение признаков нефропатии
Lima K et al. [144]	Рефрактерная нейропатия, связанная с системным васкулитом (n=2) Гранулематоз с полиангиитом и нейропатия (n=1)	Положительная динамика неврологических проявлений

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ЦНС – центральная нервная система

3.8. Системные аутоиммунные ревматические заболевания, иммунодефициты и внутривенный иммуноглобулин

Иммунодефициты, определяющиеся как патологические состояния, связанные с ослаблением или дисфункцией иммунной системы, характеризующейся увеличением риска инфекций, злокачественных новообразований и САРЗ, подразделяются на первичные (врожденные ошибки иммунитета) и вторичные, наиболее часто связанные с приемом иммуносупрессивных препаратов, в том числе применяемых для лечения САРЗ [145–147]. Примечательно также, что у пациентов с врожденными ошибками иммунитета нередко развиваются различные «ревматологические» и «аутоиммунные» симптомы (артрит, артралгии, псориаз, васкулит, склеродермоподобные проявления, спленомегалия, лимфаденопатия и др.) [148]. При САРЗ наиболее часто развитие вторичного иммунодефицита и гипогаммаглобулинемии отмечается на фоне анти-В-клеточной терапии, реже – других противовоспалительных

препаратов, включая ГК, иммуносупрессивные препараты, ингибиторы ФНО-α, ингибиторы JAK [145, 146]. Особенно большое клиническое значение имеет развитие вторичной гипогаммаглобулинемии, связанное с анти-В-клеточной терапией, проявляющаяся снижением трех основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), нарушением регенерации В-клеток, что обуславливает увеличение риска инфекционных осложнений и потенциальную необходимость проведения заместительной терапии ВИГ [16–22, 149–154].

В последние годы особое внимание привлекает проблема гипогаммаглобулинемии как осложнения CAR-T-клеточной терапии [21, 22], интерес к применению которой для лечения наиболее тяжелых клинических форм САРЗ неуклонно возрастает [4, 130, 131]. Разработан алгоритм, касающийся применения заместительной терапии ВИГ у пациентов с гипогаммаглобулинемией, развивающейся на фоне лечения РТМ и CAR-T-клеточной терапии [155, 156] (рис. 1).

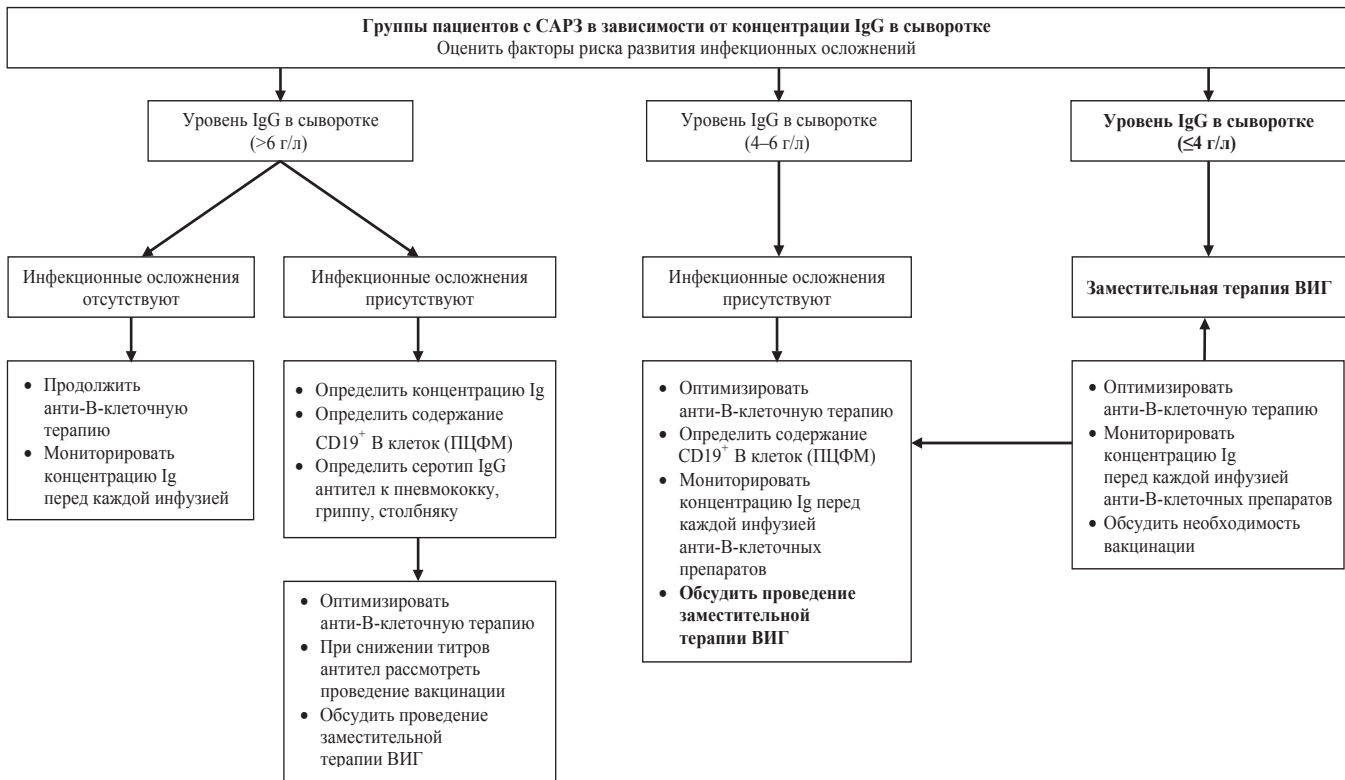


Рис. 1. Алгоритм применения внутривенного иммуноглобулина (ВИГ) у пациентов с системными аутоиммунными заболеваниями (САРЗ) на фоне анти-В-клеточной терапии: ПЦФМ – проточная цитофлуориметрия; Ig – иммуноглобулины

Следует также подчеркнуть, что в период пандемии COVID-19 применение анти-В-клеточной терапии ассоциировалось с высоким риском тяжелого течения инфекции и летальности [157], что частично может быть связано именно с развитием гипогаммаглобулинемии. Данные, касающиеся применения ВИГ именно у этой категории пациентов с COVID-19, немногочисленны, но свидетельствуют о положительном влиянии на клинические проявления и биомаркеры воспаления [158–161].

При обсуждении механизмов действия ВИГ при COVID-19 (и, вероятно, других инфекциях), необходимо иметь в виду, что в составе коммерческих ВИГ присутствуют нейтрализующие антитела к SARS-CoV-2 [160, 162–164], которые при раннем назначении могут лимитировать персистирование инфекции, снижать риск летальных исходов, особенно у «иммунокомпрометированных» пациентов, получающих иммуносупрессивные препараты [155], и у пациентов с низким ответом на вакцинацию. В этом отношении ВИГ в определенной степени имитирует антивирусные эф-

фекты реконвалесцентной плазмы, полученной от больных, перенесших COVID-19, или мАТ к SARS-CoV-2, которые широко применялись в период пандемии COVID-19 для профилактики и лечения инфекции [164]. Примечательно, что в партиях ВИГ, полученных после начала пандемии COVID-19, титры анти-SARS-CoV-2 антител были существенно выше, чем в партиях препаратов, произведенных до 2020 г. [161].

#### 4. Нежелательные реакции

НР на фоне ВИГ подразделяются на немедленные и отсроченные и существенно варьируют по тяжести [165, 166]. В подавляющем большинстве случаев НР мягкие и умеренные, а тяжелые НР (гиперволемия, острая почечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и анафилактические реакции) встречаются очень редко (табл. 4). Тяжелые НР чаще встречаются у пациентов пожилого возраста и имеющих тяжелую коморбидную патологию.

**Таблица 4.** Нежелательные реакции на фоне лечения внутривенным иммуноглобулином [165, 166]

Нежелательные реакции	Частота (%) / тяжесть	Факторы риска	Механизмы	Предотвращение и лечение
Во время инфузии: • гриппоподобные симптомы • гиперемия • головные боли • тошнота, рвота • умеренная артериальная гипертензия • миалгии • артралгии	1–15% Транзиторная	• Быстрая скорость инфузии • Первая инфузия ВИГ	• Fc-рецептор, опосредованное высвобождение ПГ, активация тромбоцитов и лейкоцитов, синтез цитокинов • Аггрегация IgG, образование ИК, индуцирующих активацию комплемента	• Замедление скорости инфузии ВИГ • Прерывание инфузии ВИГ • Премедикация жаропонижающими и антигистаминными препаратами и при необходимости ГК
Во время инфузии и в течение нескольких дней после инфузии: • острый внутрисосудистый гемолиз	<0,1% Умеренная	• Высокая доза ВИГ • Группы крови (кроме 0) • Многорожавшие женщины • Высокие титры анти-А- и анти-В-антител	• Пассивный перенос антител против антигенов ABO и Rh • Текущее воспаление	• Проверка перекрестной совместимости • Определение анти-А- и анти-В-антител до введения ВИГ • Выявление посттрансфузионного гемолиза при развитии анемии
Через 48–72 ч после инфузии: • острый асептический менингит	<0,1% Транзиторная, умеренная	• Быстрая скорость инфузии • Мигрени в анамнезе	• Синдром высвобождения цитокинов	• Антивоспалительная терапия
В течение 24 ч после инфузии ВИГ: • венозный и артериальный тромбоз (транзиторные ишемические атаки, инсульт, периферический тромбоз)	<0,1% Умеренная, тяжелая	• Первая инфузия • Возраст >60 лет • Высокая доза ВИГ • Тромбоэмболия в анамнезе • Кардиоваскулярные факторы риска	• Реологические свойства ВИГ, способствующие увеличению вязкости крови • Контаминация факторами свертывания крови • Сосудистый спазм, связанный с высвобождением вазоактивных молекул • Формирование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов	• Профилактическая гидратация • Низкая скорость инфузии ВИГ • Профилактика тромбозов
В течение 2 ч после инфузии ВИГ: • артериальная гипертензия	<1% Умеренная, тяжелая	• Предшествующее увеличение вязкости крови (полицитемия, парапротеинемия) • Сердечная и почечная недостаточность	• Гипергаммаглобулинемия • Увеличение вязкости крови	• Адекватная гидратация

Нежелательные реакции	Частота (%)/ тяжесть	Факторы риска	Механизмы	Предотвращение и лечение
В течение 1–10 дней после инфузии ВИГ: • острая почечная недостаточность	<1% Умеренная, тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> <li>Возраст &gt;60 лет</li> <li>Ожирение</li> <li>Диабет 1-го типа</li> <li>Предшествующее поражение почек</li> <li>Сепсис</li> <li>Парапротеинемия</li> <li>Использование нефротоксических препаратов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Прямое повреждение проксимальных клубочков и эпителиальных клеток</li> <li>Осмотическое повреждение почечных канальцев, связанное с присутствием стабилизаторов в препаратах ВИГ (сахароза, маноза, глюкоза)</li> <li>Преципитация криоглобулинов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Адекватная гидратация</li> <li>Мониторинг функции почек до и после инфузии ВИГ</li> <li>Отмена потенциально нефротоксических препаратов</li> <li>Скрининг криоглобулинемии и IgM ревматоидного фактора</li> </ul>
В период инфузии ВИГ • Анафилактические реакции, не связанные с IgE	<0,1% Умеренная, тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дефицит IgA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IgG анти-IgA антитела, реагирующие с IgA в составе ВИГ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Остановка инфузии</li> <li>Наблюдение и лечение в ОИТ</li> <li>Выявление дефицита IgA</li> <li>Применение ВИГ без IgA</li> </ul>

**Примечание:** ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ПГ – простагландины; ИК – иммунный комплекс; ГК – глюкокортикоиды; ОИТ – отделение интенсивной терапии

**Таблица 5.** Клинические рекомендации по применению внутривенного иммуноглобулина у пациентов с системными ауто-иммунными ревматическими заболеваниями [11, 165, 166]

Рекомендации	Уровень доказательности
<b>1. Общие рекомендации</b>	
1.1. Для снижения риска НР до введения препарат ВИГ следует хранить в холодильнике при температуре 4 °С	5
1.2. Введение ВИГ предпочтительнее проводить в центрах терапии ГИБП	
<b>2. До начала терапии ВИГ</b>	
2.1. Провести оптимальную гидратацию у пациентов	5
2.2. Оценить противопоказания к терапии, факторы риска развития НР (табл. 4)	
2.3. Лабораторное обследование: общий анализ крови, альбумин, АСТ, АЛТ, креатинин, маркеры вирусов гепатита В и С, ВИЧ, SARS-CoV-2 (в период пандемии), уровень иммуноглобулинов (выявление дефицита IgA и гипергаммаглобулинемии), концентрация IgM ревматоидного фактора и криоглобулинов	
<b>3. Факторы риска развития НР (табл. 4)</b>	
<b>4. Противопоказания</b>	
4.1. Тяжелые, потенциально смертельные осложнения на фоне предшествующего введения ВИГ (анафилактический шок и др.)	
4.2. Дефицит IgA	
<b>5. Тактика применения ВИГ</b>	
5.1. Низкодозовая заместительная терапия у пациентов с гипогаммаглобулинемией: 400–600 мг/кг в месяц до достижения концентрации IgG в плазме 1,2–1,4 г/л 1 раз в мес. (рис. 1).	
5.2. Высокодозовая иммуномодулирующая терапия у пациентов с аутоиммунными заболеваниями: 1,0–3,0 г/кг до достижения концентрации IgG в плазме 2,5–3,5 г/л. При курсовом лечении в дозе 2 г/день вводить ВИГ по 400 мг/день в течение 5 дней	
5.3. Скорость инфузии ВИГ в течение первых 15–30 мин – 0,5–1 мг/кг в час, при отсутствии НР увеличить до 3–6 мг/кг/час	
<b>6. Показания</b>	
6.1. Идиопатические воспалительные миопатии:	
• В качестве препарата первого ряда при ДМ	B
• При резистентности к стандартной терапии	1A
6.2. Системная красная волчанка:	
• Поражение ЦНС, цитопения, перикардит, миокардит, АФС (?)	3
• Резистентность к стандартной терапии	
6.3. Системная склеродермия:	
• Поражение кожи и ЖКТ при резистентности к стандартной терапии	3
6.4. АНЦА-системные васкулиты:	
• Резистентность к стандартной терапии	3
6.5. Ливедо-васкулит:	
• Резистентность к стандартной терапии	3



Рекомендации	Уровень доказательности
6.6. Рецидивирующий перикардит:	
• В качестве препарата первого ряда, особенно при подозрении на наличие инфекции	3
• Резистентность к стандартной терапии	
6.7. Все САРЗ	
• При снижении концентрации IgG < 4 г/л и риске развития инфекционных осложнений в первую очередь на фоне анти-В-клеточной терапии 3	
7. Мониторинг эффективности высокодозовой терапии ВИГ:	
• Проводить с использованием стандартизованных индексов, рекомендованных для оценки эффективности терапии соответствующих САРЗ с обязательным включением индексов оценки качества жизни (HAQ, SF-36 и индексов, рекомендуемых при конкретных заболеваниях)	5

**Примечание:** НР – нежелательные реакции; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; ДМ – дерматомиозит; ЦНС – центральная нервная система; АФС – антифосфолипидный синдром; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; HAQ – Health Assessment Questionnaire; SF-36 – Short Form 36

## 5. Проект клинических рекомендаций

Клинические рекомендации, касающиеся показаний для назначения терапии ВИГ, носят предварительный характер и основываются на материалах отдельных клинических наблюдений, включающих небольшое число (или единичных) пациентов и мнении экспертов. В подавляющем большинстве случаев введение ВИГ в качестве иммуномодулирующего препарата рекомендуется при резистентности к стандартной терапии и в комбинации с другими противовоспалительными препаратами, применяющимися для лечения САРЗ по зарегистрированным показаниям (табл. 5).

## 6. Перспективы

Лечение ВИГ в высоких дозах следует рассматривать как важный дополнительный метод лечения САРЗ, потенциально эффективный у пациентов с определенным спектром клинических проявлений, резистентных к стандартной терапии и, вероятно, имеющих риск развития инфекционных осложнений, который следует рассматривать в рамках одной из центральных проблем современной ревматологии – ведение D2T-пациентов с фенотипами САРЗ [12].

Учитывая риск развития гипогаммаглобулинемии у пациентов с САРЗ, получающих анти-В-клеточную терапию, необходима разработка персонализированных алгоритмов заместительной терапии ВИГ, возможно, с использованием более высоких (иммуномодулирующих) доз препарата, чем рекомендуется пациентам с иммунодефицитами.

Применение ВИГ может иметь особые перспективы у пациентов с САРЗ в период пандемии вирусных инфекций и у пациентов, получающих современные «агрессивные» методы фармакотерапии, ассоциирующиеся с иммуносупрессией и, как следствие, с риском инфекционных осложнений, и должно быть гармонизировано с программами вакцинопрофилактики. Специальных исследований заслуживает изучение эффективности комбинированной анти-В-клеточной терапии и ВИГ. Следует особо подчеркнуть, что применение ВИГ имеет очень большое значение для других разделов медицины, в первую очередь неврологии [167], дерматологии [168], репродуктивной медицины [169] и педиатрии [170].

В свете новых данных, касающихся расширения показаний для применения ВИГ, особенно актуальным представляется создание Российского регистра пациентов, получающих ВИГ для лечения аутоиммунных заболеваний и в качестве заместительной терапии при развитии гипогаммаглобулинемии, в первую очередь на фоне анти-В-клеточной терапии.

Заключая рассмотрение перспектив фармакотерапии САРЗ, патогенетически связанных с гиперпродукцией «патогенных» IgG аутоантител, следует акцентировать внимание на фундаментальной роли неонатального Fc-рецептора (FcRn, neonatal Fc receptor), который, взаимодействуя с IgG, предохраняет его от деградации в лизосомах. Фармакологическая ингибция FcRn, блокируя связывание IgG с FcRn, приводит к ускорению клиренса патогенных IgG аутоантител. В настоящее время ведется активная разработка специфических ингибиторов FcRn, представляющих собой МАТ (или их Fc-фрагменты), реагирующие с FcRn с высокой афинностью, которые обладают способностью конкурентно ингибировать связывание IgG с FcRn *in vivo*, что приводит к ускорению клиренса «патогенных» IgG аутоантител [171]. Предварительные данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности ингибиторов FcRn при IgG-опосредованных аутоиммунных заболеваниях, включая САРЗ [171, 172]. В то же время, поскольку насыщение FcRn рассматривается в качестве одного из важных механизмов действия ВИГ [7, 8], клинические преимущества ингибиторов FcRn по сравнению с ВИГ требуют дальнейших исследований.

### 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.

### Конфликт интересов

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

# ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-395. doi: 10.1111/joim.12395
2. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021;19(8):509-524. doi: 10.1038/s41581-023-00720-1
3. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
4. Насонов ЕЛ, Румянцев АГ, Самсонов МЮ. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний — от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-279. [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases — from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-279 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-262-279
5. Насонов ЕЛ. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21<sup>st</sup> century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
6. Ramírez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: Towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(7):501-524. doi: 10.1038/s41573-024-00959-8
7. Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, et al. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev*. 2025;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
8. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG, et al. Intravenous immunoglobulin: Mechanism of action in autoimmune and inflammatory conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1688-1697. doi: 10.1016/j.jaip.2023.04.002
9. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Насонов ЕЛ. Место внутривенного иммуноглобулина при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2015;9(4):59-67. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Nasonov EL. The place of intravenous immunoglobulin in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):59-67 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2015-4-59-67
10. Егорова ОН, Тарасова ГМ, Дацина АВ, Сажина ЕГ. Особенности применения внутривенных иммуноглобулинов при ревматических заболеваниях. *Современная ревматология*. 2024;18(3):78-84. [Egorova ON, Tarasova GM, Datsina AV, Sazhina EG. Peculiar features of intravenous immunoglobulins application in rheumatic diseases. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):78-84 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-78-84
11. Arumugham VB, Rayi A. Intravenous immunoglobulin (IVIG). Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2025.
12. Nagy G, Gunkl-Tóth L, Dorgó AM, McInnes IB. The concept of difficult-to-treat disease in rheumatology: Where next? *Lancet Rheumatol*. 2025;7(4):e274-e289. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00340-0
13. Roccatello D, Sciascia S, Rossi D, Fenoglio R. Refractory systemic lupus erythematosus: Identification and pharmacological management. *Drugs*. 2023;83(2):117-134. doi: 10.1007/s40265-022-01824-x
14. Kandane-Rathnayake R, Louthrenoo W, Lau CS, Hamijoyo L, Cho J, Lateef A, et al. Prevalence and outcomes of a pilot definition of severe refractory systemic lupus erythematosus: Observations from a multinational Asia-Pacific cohort. *Arthritis Res Ther*. 2025;27(1):155. doi: 10.1186/s13075-025-03622-8
15. Parodis I, Wincup C, Touma Z, Andersen J, Strand V, Sjöwall C. Holistic approaches in systemic lupus erythematosus: Do physicians avoid addressing difficult-to-treat but highly relevant symptoms? *RMD Open*. 2025;11(1):e005400. doi: 10.1136/rmdopen-2024-005400
16. Barmettler S, Ong MS, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open*. 2018;1(7):e184169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.4169
17. Athni TS, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia, late-onset neutropenia, and infections following rituximab. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130(6):699-712. doi: 10.1016/j.anai.2023.01.018
18. Sacco KA, Abraham RS. Consequences of B-cell-depleting therapy: Hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*. 2018;10(8):713-728. doi: 10.2217/imt-2017-0178151
19. Tieu J, Smith RM, Gopaluni S, Kumararatne DS, McClure M, Manson A, et al. Rituximab associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease. *Front Immunol*. 2021;12:671503. doi: 10.3389/fimmu.2021.671503
20. Blineoe A, Labrosse R, Abraham RS. Acquired B-cell deficiency secondary to B-cell-depleting therapies. *J Immunol Methods*. 2022;511:113385. doi: 10.1016/j.jim.2022.113385
21. Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: Characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):460-466. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.037
22. Sutherland NM, Zhou B, Zhang L, Ong MS, Hong JS, Pak A, et al. Association of CD19<sup>+</sup>-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(2):605-615. doi: 10.1016/j.jaci.2024.10.021
23. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: How does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):176-189. doi: 10.1038/nri3401
24. Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology — mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(2):80-89. doi: 10.1038/nrneurol.2014.253
25. Segú-Vergés C, Caño S, Calderón-Gómez E, Bartra H, Sardon T, Kaveri S, et al. Systems biology and artificial intelligence analysis highlights the pleiotropic effect of IVIg therapy in autoimmune diseases with a predominant role on B cells and complement system. *Front Immunol*. 2022;13:901872. doi: 10.3389/fimmu.2022.901872
26. Hematianlarki M, Nimmerjahn F. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of immunoglobulin G antibodies. *Immunol Rev*. 2024;328(1):372-386. doi: 10.1111/imr.13404
27. Danieli MG, Claudi I, Buti E, Gammeri L, Gangemi S, Shoenfeld YJ. Natural autoantibodies and their functional therapeutic roles in intravenous immunoglobulin. *Front Aging*. 2025;6:1682457. doi: 10.3389/fragi.2025.1682457
28. Rambabu N, Alzaid F, Andelković BD, Retnakumar SV, Karnam A, Bonam SR, et al. Regulation of immune cell metabolism by therapeutic normal IgG intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;156(2):418-432. doi: 10.1016/j.jaci.2025.05.003
29. Kaufman GN, Massoud AH, Dembele M, Yona M, Piccirillo CA, Mazer BD. Induction of regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: A bridge between adaptive and innate immunity. *Front Immunol*. 2015;6:469. doi: 10.3389/fimmu.2015.00469
30. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Авдеева АС, Рубцов ЮП. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-437. [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-437 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-430-437
31. Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19(7):665-673. doi: 10.1038/s41590-018-0120-4
32. Sakthiswary R, D'Cruz D. Intravenous immunoglobulin in the therapeutic armamentarium of systemic lupus erythematosus:

- A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(16):e86. doi: 10.1097/MD.0000000000000086
33. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat*. 2004;15(1):46-50. doi: 10.1080/09541440042000269
34. Kaya MN, Kılıç Ö, Canbaş M, Özgünen MS, Güneş EÇ, Yılmaz S. Role of intravenous immunoglobulins in the management of systemic lupus erythematosus: A single-centre experience. *Lupus Sci Med*. 2024;11(2):e001402. doi: 10.1136/lupus-2024-001402
35. Primo-Gabriel C, García-Gómez C, Calvo-Alén J. Systematic literature review of intravenous immunoglobulin use in non-renal and non-hematologic systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2025;34(3):261-269. doi: 10.1177/09612033251319402
36. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, Posso-Orsorio I, Plata IF, García-Robledo JE, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A single-center experience with 63 patients. *Lupus*. 2019;28(13):1566-1570. doi: 10.1177/0961203319883680
37. Camara I, Sciascia S, Simoes J, Pazzola G, Salas V, Karim Y, et al. Treatment with intravenous immunoglobulins in systemic lupus erythematosus: A series of 52 patients from a single centre. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):41-47.
38. Cajamarca-Barón J, Buitrago-Bohórquez J, Mendoza Orozco JE, Segura O, Guavita-Navarro D, Gallego-Cardona L, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin in patients with lupus nephritis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2022;21(11):103182. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103182
39. Koczanowski S, Morrisroe K, Fairley J, Nikpour M, Oon S, Brown Z. Role of intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis (SSc): A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152471. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152471
40. Neto M, Albuquerque F, Oliveira J, Cadório MJ, Salvador MJ, Santiago T. Efficacy assessment of intravenous immunoglobulin for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis using UCLA SCTC GIT: Case-based review. *J Scleroderma Relat Disord*. 2024 Oct 1:23971983241273852. doi: 10.1177/23971983241273852
41. Tandaipan J, Guillén-Del-Castillo A, Simeón-Aznar CP, Carreira PE, De la Puente C, Narváez J, et al. Immunoglobulins in systemic sclerosis management. A large multicenter experience. *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103441. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103441
42. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T, et al.; French Vasculitis Study Group. Intravenous immunoglobulin as an immunomodulating agent in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: A French nationwide study of ninety-two patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):702-712. doi: 10.1002/art.39472
43. Benavides-Villanueva F, Loricera J, Calvo-Río V, Corrales-Selaya C, Castañeda S, Blanco R. Intravenous immunoglobulin therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Eur J Intern Med*. 2023;117:78-84. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.021
44. Shimizu T, Morita T, Kumanogoh A. The therapeutic efficacy of intravenous immunoglobulin in anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:959-967. doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEZ311
45. Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Daniele G. Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(12):1649-1654. doi: 10.1136/ard.2003.015453
46. Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G; Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): a multicenter, double-blind trial. *J Neurol*. 2015;262(3):752-9. doi: 10.1007/s00415-014-7618-y.
47. Gao Y, Jin H. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin for treating refractory livedoid vasculopathy: A systematic review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221097331. doi: 10.1177/20406223221097331
48. Kim EJ, Yoon SY, Park HS, Yoon HS, Cho S. Pulsed intravenous immunoglobulin therapy in refractory ulcerated livedoid vasculopathy: Seven cases and a literature review. *Dermatol Ther*. 2015;28(5):287-290. doi: 10.1111/dth.12233
49. Goswami RP, Haldar SN, Chatterjee M, Vij P, van der Kooi AJ, Lim J, et al. Efficacy and safety of intravenous and subcutaneous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myopathy: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(2):102997. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102997
50. Galimberti F, Kooistra L, Li Y, Chatterjee S, Fernandez AP. Intravenous immunoglobulin is an effective treatment for refractory cutaneous dermatomyositis. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(8):906-912. doi: 10.1111/ced.13607
51. Marie I, Menard JF, Hatron PY, Hachulla E, Mouthon L, Tiev K, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: A series of 73 patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(12):1748-1755. doi: 10.1002/acr.20325
52. Bounfour T, Bouaziz JD, Bézier M, Cordoliani F, Saussine A, Petit A, et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of dermatomyositis skin lesions without muscle disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1150-1157. doi: 10.1111/jdv.12223
53. Raaphorst J, Gullick NJ, Shokraneh F, Brassington R, Min M, Ali SS, et al. Non-targeted immunosuppressive and immunomodulatory therapies for idiopathic inflammatory myopathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;8(8):CD015855. doi: 10.1002/14651858.CD015855
54. Lim J, Eftimov F, Verhamme C, Brusse E, Hoogendijk JE, Saris CGJ, et al. Intravenous immunoglobulins as first-line treatment in idiopathic inflammatory myopathies: A pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1784-1792. doi: 10.1093/rheumatology/keaa459
55. Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al.; ProDERM Trial Group. Trial of intravenous immune globulin in dermatomyositis. *N Engl J Med*. 2022;387(14):1264-1278. doi: 10.1056/NEJMoa2117912
56. Aggarwal R, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, et al.; ProDERM investigators. Efficacy of intravenous immunoglobulin for systemic manifestations of dermatomyositis beyond muscular and cutaneous: Sub-analysis of the ProDERM study. *Rheumatol Ther*. 2025;12(5):855-871. doi: 10.1007/s40744-025-00775-5
57. Aggarwal R, Schessl J, Charles-Schoeman C, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, et al.; ProDERM investigators. Safety and tolerability of intravenous immunoglobulin in patients with active dermatomyositis: Results from the randomised, placebo-controlled ProDERM study. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03232-2
58. Werth VP, Aggarwal R, Charles-Schoeman C, Schessl J, Levine T, Kopasz N, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulins (IVIg) in improving skin symptoms in patients with dermatomyositis: A post-hoc analysis of the ProDERM study. *EClinicalMedicine*. 2023;64:102234. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102234
59. Ronicke M, Sollfrank L, Vitus MV, Walter LJ, Krieter M, Moellenken M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for pyoderma gangrenosum: A multicenter retrospective analysis in 81 patients. *Am J Clin Dermatol*. 2025;26(1):139-146. doi: 10.1007/s40257-024-00904-w
60. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Volkenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
61. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412



62. Scherlinger M, Kolios AGA, Kyttaris VC, Tsokos GC. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Drug Discov.* 2025 Jul 17. doi: 10.1038/s41573-025-01242-0
63. Namas R, Abdulla FA, Elarabi M. Intravenous immunoglobulin in the management of refractory lupus profundus. *Lupus.* 2022;31(8):1012-1016. doi: 10.1177/09612033221099873
64. Espírito Santo J, Gomes MF, Gomes MJ, Peixoto L, C Pereira S, Acabado A, et al. Intravenous immunoglobulin in lupus panniculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):307-318. doi: 10.1007/s12016-009-8162-x
65. Al Qadri NG, Al Nooh B, Al Tewerki MM, Almotairi A, Alajlan S. Intravenous immunoglobulin in the management of lupus erythematosus panniculitis. *Cureus.* 2020;12(1):e6790. doi: 10.7759/cureus.6790
66. Meridor K, Shoenfeld Y, Tayer-Shifman O, Levy Y. Lupus acute cardiomyopathy is highly responsive to intravenous immunoglobulin treatment: Case series and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(18):e25591. doi: 10.1097/MD.00000000000025591
67. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Marked improvement of severe cardiac dysfunction after one course of intravenous immunoglobulin in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 1999;18(3):238-240. doi: 10.1007/s100670050091
68. Sherer Y, Levy Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin therapy of antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Apr;39(4):421-6. doi: 10.1093/rheumatology/39.4.421
69. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-235. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009
70. Lalmahomed TA, Walter IJ, Lely AT, Bloemenkamp KWM, Kooiman J, Limper M. On the use of intravenous immunoglobulins for the treatment of the antiphospholipid syndrome – A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021;20(6):102828. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102828
71. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. What we know and what we don't know about catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):S146-S153. doi: 10.1093/rheumatology/kead556
72. Urban ML, Bettiol A, Serena C, Comito C, Turrini I, Fruttuoso S, et al. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102620. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102620
73. Kaneko K, Tsutsumi S, Fujita D, Sugiura-Ogasawara M, Mitsuda N, Matsubara K, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for obstetric antiphospholipid syndrome refractory to conventional therapy: A single-arm, open-labelled multicentre clinical trial. *Mod Rheumatol.* 2024;34(3):515-522. doi: 10.1093/mr/road062
74. Yuan X, Zhang W, Wang T, Jiang P, Wang ZK, Li CQ. Use of intravenous immunoglobulin in antiphospholipid antibody positive patients with high risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *Peer J.* 2024;12:e18419. doi: 10.7717/peerj.18419
75. Nagata M, Kaneko K, Kohno C, Mishima S, Okazaki Y, Murashima A. A case of successful pregnancy following multidrug treatment including rituximab and intravenous immunoglobulin for primary antiphospholipid antibody syndrome refractory to conventional treatment. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2020;4(1):47-50. doi: 10.1080/24725625.2019.1648633
76. Dombernowsky NW, Nielsen EN, Law I, Nielsen JE. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin treatment in a patient with antiphospholipid syndrome associated chorea. *J Neurol Sci.* 2018;390:52-53. doi: 10.1016/j.jns.2018.04.011
77. Santos G, João A, Sousa L. Leg ulcers in antiphospholipid syndrome secondary to systemic lupus erythematosus treated with intravenous immunoglobulin. *J Dermatol Case Rep.* 2014;8(2):38-41. doi: 10.3315/jdcr.2014.1169
78. Gouda W, Alsaqabi F, Moshrif A, Abbas AS, Abdel-Aziz TM, Islam MA. Macrophage activation syndrome triggered by systemic lupus erythematosus flare: Successful treatment with a combination of dexamethasone sodium phosphate, intravenous immunoglobulin, and cyclosporine: A case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1):497. doi: 10.1186/s13256-021-03072-1
79. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2023;401(10373):304-318. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01692-0
80. Blank M, Levy Y, Amital H, Shoenfeld Y, Pines M, Genina O. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum.* 2002;46(6):1689-1690. doi: 10.1002/art.10363
81. Specia S, Farhat MM, Jendoubi M, Guerrier T, Sanges S, Stau-mont-Sallé D, et al. Intravenous immunoglobulins improve skin fibrosis in experimental models of systemic sclerosis. *Sci Rep.* 2023;13(1):15102. doi: 10.1038/s41598-023-42464-9
82. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, Denton CP, Ong VH. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55:115-119. doi: 10.1093/RHEUMATOLOGY/KEV318
83. Matsuda KM, Yoshizaki A, Kuzumi A, Toyama S, Awaji K, Miyake T, et al. Rapid improvement of systemic sclerosis-associated intestinal pseudo-obstruction with intravenous immunoglobulin administration. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(9):3139-3145. doi: 10.1093/rheumatology/kead093
84. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blo-main ES, et al. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: Correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(11):G1052-G1060. doi: 10.1152/ajpgi.00034.2016
85. Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024;403(10427):683-698. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01736-1
86. Kierzkowska B, Lipińska J, Barańska D, Niewiadomska-Jarosik K, Biernacka-Zielińska M, et al. Takayasu's arteritis mimicking Kawasaki disease in 7-month-old infant, successfully treated with glucocorticosteroids and intravenous immunoglobulins. *Rheumatol Int.* 2012;32(11):3655-3659. doi: 10.1007/s00296-010-1518-y
87. Asano Y, Ihn H, Maekawa T, Kadono T, Tamaki K. High-dose intravenous immunoglobulin infusion in polyarteritis nodosa: Report on one case and review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006;25:396-398. doi: 10.1007/S10067-005-0015-2
88. Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16:187-189.
89. Marie I, Miranda S, Girszyn N, Soubrane JC, Vandhuick T, Levesque H. Intravenous immunoglobulins as treatment of severe cutaneous polyarteritis nodosa. *Intern Med J.* 2012;42:459-462. doi: 10.1111/J.1445-5994.2012.02739.X
90. Balbir-Gurman A, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Intravenous immunoglobulins in polyarteritis nodosa restricted to the limbs: Case reports and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:S28-S30.
91. Öner N, Çelikel E, Tekin ZE, Güngör V, Kurt T, Tekgöz PN, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in immunoglobulin A vasculitis with gastrointestinal tract involvement. *Clin Exp Med.* 2023;23(5):1773-1782. doi: 10.1007/s10238-022-00950-w
92. Mauro A, Mauro S, Rega R, Martemucci L, Sottile R. Successful treatment of hemorrhagic bullous Henoch-Schönlein purpura with intravenous immunoglobulins. *Pediatr Dermatol.* 2019;36:e34-e36. doi: 10.1111/PDE.13715
93. Cantarini L, Stromillo ML, Vitale A, Lopalco G, Emmi G, Silvestri E, et al. Efficacy and safety of intravenous immunoglobulin treatment in refractory Behçet's disease with different organ involvement: A case series. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(3-4):238-242.
94. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behçet's disease. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(11):1287-1288. doi: 10.1136/bjo.85.11.1287
95. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x

96. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, Soueidan SA, Stein DP, Otero C, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1993-2000. doi: 10.1056/NEJM199312303292704
97. Patwardhan A. The value of intravenous immunoglobulin therapy in idiopathic inflammatory myositis in the current transformed era of biologics. *Cureus.* 2020;12(2):e7049. doi: 10.7759/cureus.7049
98. Gandiga PC, Ghetie D, Anderson E, Aggrawal R. Intravenous immunoglobulin in idiopathic inflammatory myopathies: A practical guide for clinical use. *Curr Rheumatol Rep.* 2023;25(8):152-168. doi: 10.1007/s11926-023-01105-w
99. Charles-Schoeman C, Schessl J, Bata-Csörgő Z, Dimachkie MM, Griger Z, Moiseev S, et al. Predictors of response to intravenous immunoglobulin in patients with dermatomyositis: The ProDERM study. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3767-3776. doi: 10.1093/rheumatology/keaf070
100. Danieli MG, Tonacci A, Paladini A, Longhi E, Moroncini G, Allegra A, et al. A machine learning analysis to predict the response to intravenous and subcutaneous immunoglobulin in inflammatory myopathies. A proposal for a future multi-omics approach in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2022;21(6):103105. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103105
101. Sunderkötter C, Nast A, Worm M, Dengler R, Dörner T, Gantner H, et al. Guidelines on dermatomyositis – excerpt from the interdisciplinary S2k guidelines on myositis syndromes by the German Society of Neurology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016;14(3):321-338. doi: 10.1111/ddg.12909
102. Allenbach Y, Mammen AL, Benveniste O, Stenzel W; Immune-Mediated Necrotizing Myopathies Working Group. 224<sup>th</sup> ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14–16 October 2016. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(1):87-99. doi: 10.1016/j.nmd.2017.09.016
103. De Souza FHC, de Araújo DB, Vilela VS, Simões RS, Bernardo WM, Frank TA, et al. The Brazilian Society of Rheumatology recommendations on investigation and diagnosis of systemic autoimmune myopathies. *Adv Rheumatol.* 2019;59(1):42. doi: 10.1186/s42358-019-0085-5
104. Kohsaka H, Mimori T, Kanda T, Shimizu J, Sunada Y, Fujimoto M, et al. Treatment consensus for management of polymyositis and dermatomyositis among rheumatologists, neurologists and dermatologists. *J Dermatol.* 2019;46(1):e1-e18. doi: 10.1111/1346-8138.14604
105. Oldroyd AGS, Lilleker JB, Amin T, Aragon O, Bechman K, Cuthbert V, et al.; British Society for Rheumatology Standards, Audit and Guidelines Working Group. British Society for Rheumatology guideline on management of paediatric, adolescent and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):1760-1768. doi: 10.1093/rheumatology/keac115
106. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest.* 1994;94(5):1729-1735. doi: 10.1172/JCI117520
107. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Derfoul A, Pak K, Plotz P, Miller FW, et al. Identification of distinctive interferon gene signatures in different types of myositis. *Neurology.* 2019;93(12):e1193-e1204. doi: 10.1212/WNL.0000000000008128
108. Kamperman RG, Veldkamp SR, Evers SW, Lim J, van Schaik I, van Royen-Kerkhof A, et al. Type I interferon biomarker in idiopathic inflammatory myopathies: Associations of Siglec-1 with disease activity and treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(5):2979-2986. doi: 10.1093/rheumatology/keaf630
109. Crow MK, Olfieriev M, Kirou KA. Type I interferons in autoimmune disease. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:369-393. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043952
110. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
111. Lerkvaleekul B, Veldkamp SR, van der Wal MM, Schatorjé EJH, Kamphuis SSM, van den Berg JM, et al. Siglec-1 expression on monocytes is associated with the interferon signature in juvenile dermatomyositis and can predict treatment response. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(5):2144-2155. doi: 10.1093/rheumatology/keab601
112. Graf M, von Stuckrad SL, Uruha A, Klotsche J, Zorn-Paully L, Unterwalder N, et al. SIGLEC1 enables straightforward assessment of type I interferon activity in idiopathic inflammatory myopathies. *RMD Open.* 2022;8(1):e001934. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001934
113. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): мышления ревматолога. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(2):123-132. [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A rheumatologist's thoughts. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020; 58(2):123-132 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132
114. Nasonov EL, Samsonov MY, Lila AM. Coronavirus infection 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Her Russ Acad Sci.* 2022;92(4):398-403. doi: 10.1134/S1019331622040062
115. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(6):315-332. doi: 10.1038/s41584-021-00608-z
116. van de Veerdonk FL, Giamarellos-Bourboulis E, Pickkers P, Derde L, Leavis H, van Crevel R, et al. A guide to immunotherapy for COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(1):39-50. doi: 10.1038/s41591-021-01643-9
117. Morse BA, Motovilov K, Michael Brode W, Michael Tee F, Melamed E. A review of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuroimmune conditions, acute COVID-19 infection, and post-acute sequelae of COVID-19 syndrome. *Brain Behav Immun.* 2025;123:725-738. doi: 10.1016/j.bbi.2024.10.006
118. Liu X, Zhang Y, Lu L, Li X, Wu Y, Yang Y, et al. Benefits of high-dose intravenous immunoglobulin on mortality in patients with severe COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2023;14:1116738. doi: 10.3389/fimmu.2023.1116738
119. Manganotti P, Garascia G, Furlanis G, Buoite Stella A. Efficacy of intravenous immunoglobulin (IVIg) on COVID-19-related neurological disorders over the last 2 years: An up-to-date narrative review. *Front Neurosci.* 2023;17:1159929. doi: 10.3389/fnins.2023.1159929
120. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
121. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T, Garvy BA. Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. *Front Immunol.* 2023 2;13:1033651. doi: 10.3389/fimmu.2022.1033651
122. Naeem S, Oros SM, Adams CS, Rakesh G. Treatment of cognitive deficits and behavioral symptoms following COVID-19-associated autoimmune encephalitis with intravenous immunoglobulin: A case report and review of the literature. *Cureus.* 2023;15(12):e51071. doi: 10.7759/cureus.51071
123. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36(42):2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318
124. Ceriani E, Agozzino F, Berra S, Gidaro A, Bindi P, Pavarani A, et al. Duration of disease and long-term outcomes in patients

- with difficult-to-treat recurrent pericarditis: A chronic condition treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, colchicine, corticosteroids, and anti-interleukin-1 agents. *ACR Open Rheumatol.* 2025;7(1):e11776. doi: 10.1002/acr2.11776
125. Насонов ЕЛ, Сукмарова ЗН, Попкова ТВ, Белов БС. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(1):47-61. [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(1):47-61 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-47-61
126. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, Vasileiou P, Carraro M, Tousoulis D, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis: A systematic review of all published cases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016;17(4):263-269. doi: 10.2459/JCM.0000000000000260
127. Collini V, Venturelli F, Berghi R, Andreis A, De Biasio M, Merlo M, et al. Human intravenous immunoglobulins for recurrent pericarditis: A multicentre cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2025 Apr 28;zwaf250. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf250
128. Collet A, Guerrier T, Sanges S, Chépy A, Sobanski V, Launay D, et al. Autoreactive B cells in autoimmune diseases: Mechanisms, functions and clinical implications. *Autoimmun Rev.* 2025;24(8):103851. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103851
129. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(5):539-548 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-539-548
130. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
131. Scherlinger M, Nocturne G, Radic M, Launay D, Richez C, Bousso P, et al.; Club for Innovative Immunotherapies in Immune-mediated Inflammatory diseases (C3I). CAR T-cell therapy in autoimmune diseases: Where are we and where are we going? *Lancet Rheumatol.* 2025;7(6):e434-e447. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00377-1
132. Ahmed AR, Kaveri S. Reversing autoimmunity combination of rituximab and intravenous immunoglobulin. *Front Immunol.* 2018;9:1189. doi: 10.3389/fimmu.2018.01189
133. de Carvalho JF, Skare TL. Rituximab combined with intravenous immunoglobulin in autoimmune diseases: A systematic review. *Adv Rheumatol.* 2025;65(1):19. doi: 10.1186/s42358-025-00450-x
134. Mitrevski M, Marrapodi R, Camponeschi A, Cavaliere FM, Lazzeri C, Todi L, et al. Intravenous immunoglobulin and immunomodulation of B-Cell – *in vitro* and *in vivo* effects. *Front Immunol.* 2015;6:4. doi: 10.3389/fimmu.2015.00004
135. Hori A, Fujimura T, Kawamoto S. Anti-inflammatory intravenous immunoglobulin (IVIg) suppresses homeostatic proliferation of B cells. *Cytotechnology.* 2018;70(3):921-927. doi: 10.1007/s10616-017-0176-2
136. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
137. Van Schaik M, Arends EJ, Wetzels MJAL, Kraaij T, Verbruggen SH, van der Kooij SW, et al. Long-term safety and efficacy of the combination of belimumab and rituximab in the treatment of severe and refractory SLE: A preliminary report. *Lupus Sci Med.* 2025;12(1):e001424. doi: 10.1136/lupus-2024-001424
138. Bick S, Tschernatsch M, Karg A, Fuehlhuber V, Trenczek TE, Faltermeier K, et al. Intravenous immunoglobulin inhibits BAFF production in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – a new mechanism of action? *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):84-90. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.001
139. Ritter C, Förster D, Albrecht P, Hartung HP, Kieseier BC, Lehmann HC. IVIG regulates BAFF expression in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *J Neuroimmunol.* 2014;274(1-2):225-229. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.06.007
140. Le Pottier L, Sapir T, Bendaoud B, Youinou P, Shoenfeld Y, Pers JO. Intravenous immunoglobulin and cytokines: Focus on tumor necrosis factor family members BAFF and APRIL. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:426-432. doi: 10.1196/annals.1423.044
141. Watson E, Minehan S, White R. It's never Lupus... until it is; Primary neuropsychiatric systemic lupus erythematosus presenting as psychosis treated with intravenous immunoglobulin and rituximab: A case study. *Neurology.* 2017;88(S16):6-191. doi: 10.1212/WNL.88.16\_supplement.P6.191
142. Cheikh MM, Bahakim AK, Aljabri MK, Alharthi SM, Alharthi SM, Alsaedi AK, et al. Neuropsychiatric lupus and lupus nephritis successfully treated with combined IVIG and rituximab: An alternative to standard of care. *Case Rep Rheumatol.* 2022;2022:5899188. doi: 10.1155/2022/5899188
143. Birnbaum J, Lalji A, Piccione EA, Izbudak I. Magnetic resonance imaging of the spinal cord in the evaluation of 3 patients with sensory neuronopathies: Diagnostic assessment, indications of treatment response, and impact of autoimmunity: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8483. doi: 10.1097/MD.0000000000000843
144. Lima K, Tavee J, Dua A. Combination rituximab and intravenous immunoglobulin for treatment of refractory vasculitic neuropathy: A case series. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4884-4887. doi: 10.1093/rheumatology/keab069
145. Cannon L, Pan A, Kovalick L, Sarkissian A, Wu EY. Secondary immunodeficiencies and infectious considerations of biologic immunomodulatory therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(6):718-726. doi: 10.1016/j.ana.2023.02.010
146. Regina J, Doms J, Kampouri E, Gerber C, Manuel O, Bart PA, et al. Immunodeficiencies in adults: Key considerations for diagnosis and management. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):92. doi: 10.1007/s12016-025-09103-9
147. Martinson ML, Lapham J. Prevalence of immunosuppression among US adults. *JAMA.* 2024;331(10):880-882. doi: 10.1001/jama.2023.28019
148. Tobin JM, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune features of inborn errors of immunity: Implications for diagnosis and management. *J Hum Immun.* 2025;1(3):e20250034. doi: 10.70962/jhi.20250034
149. Roberts DM, Jones RB, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60-65. doi: 10.1016/j.jaut.2014.11.009
150. Wijetilleka S, Mukhtyar C, Jayne D, Ala A, Bright P, Chinoy H, et al. Immunoglobulin replacement for secondary immunodeficiency after B-cell targeted therapies in autoimmune rheumatic disease: Systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2019;18(5):535-541. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.010
151. Cortazar FB, Pendergraft WF 3rd, Wenger J, Owens CT, Laliberte K, Niles JL. Effect of continuous B cell depletion with rituximab on pathogenic autoantibodies and total IgG levels in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(5):1045-1053. doi: 10.1002/art.40032
152. Besada E. Low immunoglobulin levels increase the risk of severe hypogammaglobulinemia in granulomatosis with polyangiitis patients receiving rituximab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:6. doi: 10.1186/s12891-015-0860-3



153. Md Yusof MY, Vital EM, McElvenny DM, Hensor EMA, Das S, Dass S, et al. Predicting severe infection and effects of hypogammaglobulinemia during therapy with rituximab in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(11):1812-1823. doi: 10.1002/art.40937
154. Reddy V, Martinez L, Isenberg DA, Leandro MJ, Cambridge G. Pragmatic treatment of patients with systemic lupus erythematosus with rituximab: long-term effects on serum immunoglobulins. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(6):857-866. doi: 10.1002/acr.22993
155. Alvarez E, Longbrake EE, Rammohan KW, Stankiewicz J, Hersch CM. Secondary hypogammaglobulinemia in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy: Pathogenesis, risk of infection, and disease management. *Mult Scler Relat Disord.* 2023;79:105009. doi: 10.1016/j.msard.2023.105009
156. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T – and a side order of IgG, to go? – Immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev.* 2019;38:100596. doi: 10.1016/j.blre.2019.100596
157. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Деpletion В-клеток при иммуно-воспалительных ревматических заболеваниях и коронави-русная болезнь 2019 (COVID-19). *Научно-практическая ревма-тология.* 2021;59(4):384-393. [Nasonov EL, Avdeeva AS. B cell depletion in immune-mediated rheumatic diseases and coronavi-rus disease 2019 (COVID-19). *Nauchno-Prakticheskaya Revmato-logia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):384-393 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-384-393
158. Billi B, Cholley P, Grobost V, Clément M, Rieu V, Le Guen-no G, et al. Intravenous immunoglobulins for the treatment of prolonged COVID-19 in immunocompromised patients: A brief report. *Front Immunol.* 2024;15:1399180. doi: 10.3389/fimmu.2024.1399180
159. Vasconcelos J, Portugal R, Torres R, Falcão S. Intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for patients with worsen-ing COVID-19 under rituximab. *BMJ Case Rep.* 2021;14(6):e243338. doi: 10.1136/bcr-2021-243338
160. Upasani V, Townsend K, Wu MY, Carr EJ, Hobbs A, Dowgi-er G, et al. Commercial immunoglobulin products contain neu-tralizing antibodies against severe acute respiratory syndrome cor-onavirus 2 spike protein. *Clin Infect Dis.* 2023;77(7):950-960. doi: 10.1093/cid/ciad368
161. Gröning R, Walde J, Ahlm C, Forsell MNE, Normark J, Rasmu-son J. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study. *Int J Infect Dis.* 2024;144:107046. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107046
162. Osaka T, Yamamoto Y, Soma T, Yanagisawa N, Nagata S. Cross-reactivity of antibodies in intravenous immunoglobulin prepara-tion for protection against SARS-CoV-2. *Microorganisms.* 2023;11(2):471. doi: 10.3390/microorganisms11020471
163. Cousins K, Sano K, Lam B, Röltgen K, Bhavsar D, Singh G, et al. Detection of SARS-CoV-2 antibodies in immunoglobulin products. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(8):2534-2541.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.005
164. Casadevall A, Focosi D. Lessons from the use of monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 spike protein during the COVID-19 pandemic. *Annu Rev Med.* 2025;76(1):1-12. doi: 10.1146/annurev-med-061323-073837
165. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao Z. Adverse effects of immunoglob-ulin therapy. *Front Immunol.* 2018;9:1299. doi: 10.3389/fimmu.2018.01299
166. Ahmed J, Choi Y, Ko T, Lim J, Hajjar J. Use of immunoglobulin replacement therapy in clinical practice: A review. *J Immunother Precis Oncol.* 2025;8(1):34-46. doi: 10.36401/JIPO-24-7
167. Dalakas MC. Update on intravenous immunoglobulin in neurol-ogy: Modulating neuro-autoimmunity, evolving factors on effica-cy and dosing and challenges on stopping chronic IVIg therapy. *Neurotherapeutics.* 2021;18(4):2397-2418. doi: 10.1007/s13311-021-01108-4
168. Emre S. Intravenous immunoglobulin treatment: Where do der-matologists stand? *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12854. doi: 10.1111/dth.12854
169. Velikova T, Sekulovski M, Bogdanova S, Vasilev G, Peshevska-Seku-lovska M, Miteva D, et al. Intravenous immunoglobulins as immu-nomodulators in autoimmune diseases and reproductive medicine. *Antibodies (Basel).* 2023;12(1):20. doi: 10.3390/antib12010020
170. Wong PH, White KM. Impact of immunoglobulin therapy in pedi-atric disease: A review of immune mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(3):303-314. doi: 10.1007/s12016-015-8499-2
171. Zhu L, Li L, Wu J. FcRn inhibitors: Transformative advances and significant impacts on IgG-mediated autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2025;24(3):103719. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103719
172. Yang CW, Xia T, Tan Q, Jie LG, Lou AJ, Li XX, et al. From promise to practice: Evaluating the clinical impact of FcRn inhi-bition in IgG-mediated autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2025;16:1656937. doi: 10.3389/fimmu.2025.1656937

**Насонов Е.Л.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>  
**Решетняк Т.М.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>  
**Бекетова Т.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>  
**Сукмарова З.Н.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7858-7820>  
**Старкова А.С.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3173-773X>



# Рекомендации EULAR 2024 года по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, комментарии к ним

Н.М. Кошелева<sup>1</sup>, Т.М. Решетняк<sup>1,2</sup>, Н.И. Клименченко<sup>3</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>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1  
<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</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>3</sup>National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

В статье представлена обновленная в 2024 г. версия рекомендаций по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, разработанных Европейским альянсом ревматологических ассоциаций, и комментарии к ним.

**Ключевые слова:** клинические рекомендации, противоревматические препараты, репродукция, беременность, лактация

**Для цитирования:** Кошелева НМ, Решетняк ТМ, Клименченко НИ, Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR 2024 года по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации, комментарии к ним. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):576–591.

## EULAR 2024 RECOMMENDATIONS ON THE USE OF ANTIRHEUMATIC DRUGS IN REPRODUCTION, PREGNANCY AND LACTATION AND COMMENTS ON THEM

Nadezhda M. Kosheleva<sup>1</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>1,2</sup>, Natalia I. Klimchenko<sup>3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1</sup>

The article presents an updated version of the recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation developed by the European Alliance of Rheumatology Associations in 2024 and commenting on them.

**Key words:** clinical recommendations, antirheumatic drugs, reproduction, pregnancy, lactation

**For citation:** Kosheleva NM, Reshetnyak TM, Klimchenko NI, Nasonov EL. EULAR 2024 recommendations on the use of antirheumatic drugs in reproduction, pregnancy and lactation and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):576–591 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-576-591

Поражение при большинстве ревматических заболеваний (РЗ) пациентов молодого возраста определило давний интерес к проблеме беременности у данного контингента больных, обусловив создание нового направления развития ревматологической науки — репродуктивной ревматологии, предметом изучения которой является репродуктивное здоровье у больных РЗ. Изучение вопросов взаимного влияния РЗ и беременности, воздействия фармакотерапии на реализацию репродуктивного потенциала у женщин и мужчин с РЗ, здоровья их потомства наряду с успехами современной ревматологии в диагностике и лечении РЗ демонстрирует возможность у абсолютного большинства женщин с РЗ спланировать беременность, успешно ее выносить и родить здорового ребенка.

Однако ведение больных РЗ репродуктивного возраста на этапах планирования и вынашивания беременности, а также при грудном вскармливании младенца остается сложной задачей. Курируя больных на каждом из этапов перигравидарного периода, врач-ревматолог сталкивается с необходимостью назначения лекарственной терапии. При этом выбор лекарственных препара-

тов и их дозировок определяется безопасностью медикаментов в отношении сохранения фертильности, нормального развития беременности, эмбриона/плода, течения родов, здоровья новорожденного.

До настоящего времени в Российской Федерации в реальной клинической практике врач-ревматолог, принимая решение о лекарственной терапии больных РЗ в период планирования и вынашивания беременности руководствовался клиническими рекомендациями (КР) Ассоциации ревматологов России, опубликованными в 2017 г. [1]. В них обобщены отечественный и зарубежный опыт и существующие международные КР по данному вопросу [2–4]. Рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по использованию противоревматических препаратов до беременности, во время беременности и лактации, опубликованные в 2016 г. [2], были одним из первых ориентиров по ведению больных РЗ в эти периоды их жизни.

Между тем современные подходы к лечению больных РЗ эволюционировали в сторону концепции «лечение до достижения цели», устраняя негативное влияние

named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Академика Опарина, 4

**Контакты:** Кошелева Надежда Михайловна, nadkosheleva@yandex.ru  
**Contacts:** Nadezhda Kosheleva, nadkosheleva@yandex.ru

Поступила 05.09.2025  
Принята 10.10.2025

активного заболевания на фертильность и исходы беременности [5] и создавая наиболее благоприятные условия для образования семьи и рождения ребенка. Кроме того, появились новые данные о противоревматических препаратах в контексте беременности и грудного вскармливания, а также репродуктивного здоровья мужчин. Учитывая эти важные достижения, потребовалось обновление существующих рекомендаций версии 2016 г.

В феврале 2025 г. были опубликованы обновленные КР EULAR [6]. Они разрабатывались в соответствии со стандартизированными операционными процедурами EULAR. Международная целевая группа определила вопросы для систематического обзора литературы, после чего были сформулированы обновленные утверждения. Консенсус по каждому основному принципу и рекомендации достигался при условии голосования за их утверждение более 75% членов экспертной группы. К каждому утверждению (принципу и рекомендации) был применен заранее определенный процесс голосования с последующим подсчетом уровня согласия (LoA, level of agreement) и процента членов экспертной комиссии с LoA $\geq$ 8. Для каждого лекарственного препарата были назначены уровень доказательств (LoE, level of evidence) и степень рекомендации (GoR, grade of recommendation) в соответствии с классификацией Оксфордского центра доказательной медицины [7, 8], а также учитывался LoE рекомендаций EULAR 2016 г. [2].

Окончательный вариант КР был одобрен всеми членами целевой группы и Исполнительным комитетом EULAR.

Работа над рекомендациями проводилась в течение 2 лет (2022–2024 гг.) при участии 27 специалистов целевой группы из 13 стран-членов многопрофильной команды: 13 ревматологов, 1 терапевт, 1 гастроэнте-

ролог, 2 акушера, 2 специалиста по тератологии, 1 фармацевт, 2 методиста и 1 специалист в области здравоохранения и регулирующих организаций, 2 представителя развивающейся сети EMEUNET (the Emerging EULAR Network – сеть молодых врачей и исследователей в области ревматологии) и 2 представителя пациентов.

Итогом работы явились формулировка 5 основополагающих принципов и 12 рекомендаций по использованию противоревматических препаратов до и во время беременности, в период лактации и у пациентов мужского пола. Кроме того, была создана программа дальнейших исследований вопросов безопасной фармакотерапии в репродуктивной ревматологии.

### Основополагающие принципы

Пять основных принципов по использованию противоревматических препаратов до и во время беременности, в период лактации и у пациентов мужского пола отражают надлежащую клиническую практику и ключевые аспекты консультирования пациентов с РЗ, планирующих создание семьи и рождение ребенка (табл. 1).

В представленной редакции КР EULAR по сравнению с 2016 г. был добавлен новый принцип «D», а другие положения были пересмотрены и отредактированы.

Все принципы имели высокий уровень согласия экспертов (LoA от 9,85 до 10,0 со 100%-й оценкой >8 баллов; табл. 1). При этом при 100%-м согласии членов целевой группы о необходимости раннего и регулярного консультирования больных РЗ по вопросам репродуктивного здоровья и необходимости коррекции терапии в связи с беременностью (принцип «A») наибольшего обсуждения в достижении согласия потребовали положений

**Таблица 1.** Обновленные основополагающие принципы по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Основополагающие принципы	Уровень согласия*	
	M $\pm$ SD	% с оценками $\geq$ 8
<b>A.</b> Всем пациентам, женщинам и мужчинам, следует предлагать раннее и регулярное консультирование по вопросам репродуктивного здоровья и необходимости коррекции терапии в связи с беременностью.	10 $\pm$ 0	100
<b>B.</b> Лечение пациентов с ревматическими заболеваниями до, во время и после беременности должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности заболевания.	9,88 $\pm$ 0,42	100
<b>C.</b> Потенциальный риск лекарственной терапии для плода или ребенка следует сопоставлять с риском нелеченного материнского заболевания.	9,92 $\pm$ 0,26	100
<b>D.</b> Учитывая преимущества грудного вскармливания, женщины не должны отказываться от него во время приема совместимых лекарств.	9,85 $\pm$ 0,53	100
<b>E.</b> Выбор лечения до, во время и после беременности должен осуществляться совместно лечащими врачами и пациенткой.	9,92 $\pm$ 0,26	100

**Примечание:** \* – подсчет уровня согласия экспертов осуществлялся следующим образом: после одобрения утверждений каждый член анонимно с помощью онлайн-платформы «Survey Monkey» указал свой уровень согласия по каждому пункту по числовой шкале от 0 до 10 (0 – «полностью не согласен», 10 – «полностью согласен»), после чего были рассчитаны средние значения (M, mean), стандартные отклонения (SD, standard deviations) и процент членов с уровнем согласия  $\geq$  8

«D» и «B», то есть вопросы терапии при грудном вскармливании и цели лечения в перигравидарном периоде (LoA — 9,85 и 9,88 соответственно). Это отражает ограниченность необходимых исследований и накопленного клинического опыта по данным утверждениям.

**A.** Соблюдение первого основополагающего принципа позволяет избежать риска незапланированной беременности в фазе активного заболевания или воздействия тератогенных препаратов. Консультирование, как правило, заключается в ответах на вопросы и опасения пациента и должно подчеркивать важность планирования беременности и использования совместимых с ней лекарств.

При этом раннее и регулярное консультирование пациентов (мужчин и женщин) с РЗ фертильного возраста по вопросам репродуктивного здоровья должно проводиться всеми медицинскими работниками, т. е. многопрофильной командой, курирующей пациентов.

**B.** В обновленных рекомендациях терапия пациентов с РЗ до, во время и после беременности направлена на достижение «ремиссии или низкой активности заболевания». В редакции 2016 г. цель терапии была в большей степени ориентирована на имеющийся клинический опыт и формулировалась как «предупреждение и подавление активности РЗ у матери и рисков для плода/ребенка».

Однако осуществимость нового предложенного подхода «лечение до достижения цели», где целью является «ремиссия или низкая активность заболевания», у беременных и кормящих матерей ранее не изучалась и требует новых исследований и формулировки общепринятых критериев ремиссии и низкой активности РЗ в период гестации. Тем не менее, данный принцип подчеркивает важность стабильного бессимптомного заболевания при использовании совместимых лекарств как предпосылку улучшения материнских и неонатальных исходов. Это также относится к пациентам мужского пола, планирующим зачатие.

В случае активного заболевания зачатие рекомендуется отложить в связи с необходимостью коррекции терапии до достижения оптимального контроля заболевания.

**C.** Третий принцип указывает на необходимость учитывать при анализе риск и пользу эффективной лекарственной терапии во время беременности.

Отсутствие лечения у матери с РЗ связано с соответствующим повышенным риском неблагоприятных исходов беременности [9].

Экспертной группой подчеркивается важность предоставления сбалансированной информации о совместимой с беременностью рекомендуемой лекарственной терапии, основанной на фактических данных имеющихся исследований, клинической практики и КР.

**D.** Новое положение «D» подчеркивает преимущества грудного вскармливания.

Известно, что для младенца грудное молоко является наилучшим вариантом улучшения его роста, развития и здоровья с краткосрочной защитой от инфекционных заболеваний, смертности и долгосрочной защитой от воспалительных заболеваний кишечника, ожирения, диабета и некоторых видов детского рака. У матери грудное вскармливание снижает риск диабета, гипертонии, рака молочной железы и яичников, эндометрия и щитовидной железы [10].

Международные медицинские общества рекомендуют исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев после родов и его продолжение до 1,5–2-летнего возраста ребенка, что отражено в новом руководстве

по прикорму детей от 6 до 23 месяцев, представленном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в октябре 2023 г. [10, 11].

Женщины должны быть проинформированы о благоприятном эффекте грудного вскармливания во время приема совместимых с лактацией лекарств, а прием препаратов с ограниченными данными по безопасности следует обсуждать с пациентами.

**E.** Пятый принцип «E» тесно связан с принципом «C» и подчеркивает особую важность совместного принятия решений всеми курирующими врачами и пациентом относительно выбора лечения и значимость консультирования по данному вопросу, позволяя врачам избежать полипрагмации и обеспечивая согласованность их действий, а больным — принять обоснованное решение, снизить потенциальные опасения и повысить приверженность лечению.

Соблюдение этого принципа важно и в связи с существующими несоответствиями между КР и доступной справочной информацией по безопасности лекарств, включая краткое описание характеристик препарата и информационные листки-вкладыши для пациентов. Эти данные были обобщены в недавно проведенном международном исследовании PRAISE (Perception of healthcare providers Regarding Antirheumatics in pregnancy and breastfeeding: advice, Information and patient perSpEctives — Восприятие медицинских работников в отношении противоревматических средств при беременности и грудном вскармливании: рекомендации, информация и мнения пациентов) [12].

Результаты исследования PRAISE подчеркивают существенное негативное влияние противоречий между клиническими руководствами и имеющейся информацией на ведение пациентов с РЗ в течение репродуктивного периода. Расхождения между клиническими руководствами и нормативной информацией приводят к путанице и принятию неоптимальных решений.

Поэтому для оптимизации лечения необходима полная информация о маркировке безопасности лекарств. Периодическое обновление структуры маркировки, в том числе EMA (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (United States Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США), касающейся информации о беременности и грудном вскармливании, представляет собой возможность для создания позитивного опыта совместного принятия решений как для медицинских работников, так и для пациентов.

#### **Обновленные рекомендации EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации**

Двенадцать рекомендаций изложены в трех разделах (табл. 2, 3).

Лекарственные препараты первого раздела рекомендаций (табл. 2) представлены наиболее полно, что отражает больший накопленный опыт по безопасности медикаментов в этот период их применения. Все противоревматические лекарства разделены на препараты: а) совместимые с беременностью (с хорошо изученным влиянием на беременность; в аналогичных рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology),

2020 г. [13] они рассматриваются как «настоятельно рекомендуемые», что не означает их полную безопасность); б) препараты, которые могут быть использованы при необходимости эффективного контроля болезни матери («условно рекомендуемые» [13]); в) лекарства для лечения тяжелой болезни матери, когда другие средства не могут быть

использованы; г) препараты с тератогенным эффектом (противопоказаны для применения и должны отменяться до зачатия); д) лекарства с недостаточными данными о безопасности (на настоящий момент их назначения следует избегать).

Лекарственные препараты второго раздела рекомендаций — это препараты: а) совместимые с грудным вскармливанием; б) применение которых при грудном вскармливании возможно, если альтернативные средства не могут быть использованы; в) лекарства, назначения которых следует избегать из-за недостаточности данных.

В разделе «Противоревматические препараты у пациентов мужского пола» приведены группы лекарств: а) лекарства, которые могут применяться у мужчин в период зачатия; б) лекарства с недостаточными данными о безопасности (на настоящий момент их назначения следует избегать); в) лекарства, отменяемые при планировании отцовства.

**Таблица 2.** Основные разделы рекомендаций EULAR по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Раздел рекомендаций	№ рекомендаций
I Противоревматические препараты до и во время беременности	1, 2, 3a, 3b, 4, 5a–d, 6
II Противоревматические препараты во время лактации	1, 2, 3a, 3b
III Противоревматические препараты у пациентов мужского пола	1, 2, 3

**Таблица 3.** Рекомендации EULAR 2024 г. по применению противоревматических препаратов в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации

Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
I. Противоревматические препараты до и во время беременности			
1. СБПВП и другие препараты, совместимые с беременностью	2a/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 2a/B – гидроксихлорохин 2b/B – колхицин 2a/B – сульфасалазин 2b/B – такролимус 2c/B – хлорохин 2a/B – циклоспорин	9,91±0,40	100
2. Циклофосфамид, метотрексат и микофенолаты обладают <b>тератогенным</b> действием и должны быть отменены до беременности	2a/B – метотрексат 2a/B – микофенолаты 2a/B – циклофосфамид	10±0	100
3. НПВП, преднизон и преднизолон можно применять во время беременности при необходимости контроля активности заболевания  Добавление или замену совместимых с беременностью СБПВП или ГИБП следует рассмотреть при необходимости контроля активности заболевания	2b/C – ингибиторы ЦОГ-2 2a/B – неселективные НПВП (например, ибупрофен, диклофенак) 2a/B – преднизон, преднизолон	9,50±1,60	96,16
3a. Во время беременности НПВП следует применять только периодически и отменить после 28 недель беременности. В связи с ограниченным количеством данных о селективных ингибиторах ЦОГ-2 предпочтительны неселективные НПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофен). При проблемах с зачатием следует рассмотреть возможность отмены НПВП		9,73±0,66	100
3b. Во время беременности дозу преднизона и преднизолона следует постепенно снижать до поддерживающей ≤5 мг/сут. и при возможности полностью отменить. Целесообразность применения более высоких доз следует оценивать с учетом риска осложнений со стороны матери и плода		9,84±0,46	100
4. При тяжелом, рефрактерном РЗ матери во время беременности можно рассмотреть возможность применения пульс-терапии метилпреднизолоном, ВВИГ, силденафила, совместимых с беременностью СБПВП и/или ГИБП, или во II и III триместрах – циклофосфамида или мофетила микофенолата	4/C – пульс-терапия метилпреднизолоном 3b/C – ВВИГ 2a/B–5/D – ГИБП (см. пункт 5) 4/D – мофетила микофенолат, во II/III триместре 2a/B–2c/B – СБПВП (см. пункт 1) 4/C – силденафил 4/C – циклофосфамид, во II/III триместре	9,40±1,19	96,00
5. При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать индивидуальную эффективность препарата и трансплацентарную передачу		9,80±0,69	96,16
5a. Все ГИБП группы иФНО-α можно применять на протяжении всей беременности	2a/B – все иФНО-α	9,56±0,96	92,00



Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
<b>5b.</b> Следующие ГИБП, не относящиеся к группе иФНО-α, могут быть использованы при необходимости эффективного контроля заболевания у матери	2b/B–4/C – все ГИБП не-иФНО-α: 4/C – абатацепт 4/C – анакинра 4/C – белимумаб 4/C – иксекизумаб 4/C – канакинумаб 4/C – ритуксимаб 4/C – сарилумаб 4/C – секукинумаб 4/C – тоцилизумаб 2b/B – устекинумаб	9,29±1,19	95,84
<b>5с.</b> Данные о безопасном применении во время беременности анифлорумаба, экулизумаба, гуселькумаба, меполизумаба и рисанкизумаба очень ограничены или отсутствуют. Эти препараты следует применять во время беременности только в том случае, если никакие другие совместимые с беременностью препараты не могут эффективно контролировать заболевание матери	5/D – анифлорумаб 5/D – гуселькумаб 4/C – меполизумаб 5/D – рисанкизумаб 4/C – экулизумаб	9,76±0,51	100
<b>5d.</b> Неживые вакцины можно вводить всем младенцам после воздействия любого ГИБП во время беременности. Введение живых аттенуированных вакцин в течение первых 6 месяцев после родов зависит от времени воздействия на мать ГИБП во время беременности, его трансплацентарного прохождения и типа вакцины <sup>a, b</sup>	2b/B <sup>a</sup> –5/D <sup>b</sup>	9,40±1,33	85,18
<b>6.</b> Следует избегать применения препаратов, по которым недостаточно информации о безопасности применения во время беременности, до получения дополнительных данных	5/D – авакопан 5/D – апремиласт 5/D – барицитиниб 5/D – бозентан 5/D – воклоспорин 2b/B – лефлуномид: прекратить прием за 5 периодов полувыведения (3,5 мес.) до беременности или использовать ускоренную процедуру выведения препарата (например, холестирамин) 4/C – мепакрин 4/C – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – филготиниб	9,74±0,65	100
<b>Противоревматические препараты во время лактации</b>			
<b>1.</b> Препараты, совместимые с грудным вскармливанием	2a/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 2a/B – пульс-терапия метилпреднизолоном 2a/B – ВВИГ 2a/B – гидроксихлорохин 2a/B – колхицин 2a/B – неселективные НПВП (например, ибупрофен) 2a/B – преднизон, преднизолон 2a/C – сульфасалазин 2a/B – такролимус 4/C – целекоксиб 2a/B – циклоспорин 4/C – хлорохин	9,73±0,60	100
<b>2.</b> Минимальное проникновение в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция у грудного ребенка были продемонстрированы для ГИБП в связи с их физико-химическими и фармакокинетическими свойствами. Продолжение применения ГИБП, содержащих и не содержащих иФНО-α, следует считать совместимым с грудным вскармливанием	2a/B – все иФНО-α 2a/B–5/D – ГИБП не-иФНО-α: 4/C – абатацепт 2a/B – анакинра 5/D – анифлорумаб 4/C – белимумаб 2a/B – канакинумаб 5/D – экулизумаб 5/D – гуселькумаб 5/D – иксекизумаб 5/D – меполизумаб 5/D – рисанкизумаб 2a/B – ритуксимаб 4/C – сарилумаб 5/D – секукинумаб 4/C – тоцилизумаб 2a/B – устекинумаб	9,69±0,54	100

Рекомендации	LoE/GoR препаратов (в алфавитном порядке)	Уровень согласия	
		M±SD	% с оценками ≥8
3. Лекарственные препараты, данные о применении которых при грудном вскармливании ограничены или отсутствуют			
3а. Поскольку следующие препараты имеют очень низкие концентрации в грудном молоке и не оказывают вредного воздействия на грудных детей, их применение может быть рассмотрено во время грудного вскармливания, если нет альтернативных препаратов, совместимых с грудным вскармливанием	4/C – бозентан, силденафил 4/C – метотрексат ≤25 мг/нед.	8,85±2,26	5,18
3б. Кормящим женщинам следует избегать применения следующих препаратов и рассмотреть альтернативные препараты	5/D – апремиласт 5/D – авакопан 5/D – барицитиниб 5/D – воклоспорин 5/D – илопрост 5/D – лефлуномид 5/D – мофетила микофенолат 4/D – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – филготиниб 4/D – циклофосфамид 5/D – эторикоксиб	9,59±0,93	96,30
Противоревматические препараты у пациентов мужского пола			
1. Лечение следующими препаратами не продемонстрировало клинически значимого влияния на исходы беременности, и лечение ими может быть продолжено у пациентов мужского пола, планирующих отцовство	2b/B – азатиоприн/6-меркаптопурин 5/D – ВВИГ 2с/С – гидроксихлорохин, хлорохин 2с/С – колхицин 2с/С – лефлуномид 2b/С – метотрексат ≤25 мг/нед. 2b/С – микофенолаты 2b/С – НПВП 2b/B – преднизон, преднизолон 4/С – силденафил 2b/С – сульфасалазин: может оказывать обратимое влияние на качество спермы; если зачатие задержано; следует рассмотреть возможность отмены препарата наряду с обследованием на предмет других причин бесплодия 2b/B – такролимус 2b/B – циклоспорин 1b/B – все иФНО-α 2b/С–5/D ГИБП – не-иФНО-α: 4/С – абатацепт 4/С – анакинра 5/D – белимумаб 4/С – иксекизумаб 4/С – канакинумаб 4/С – ритуксимаб 5/D – сарилумаб 4/С – секукинумаб 4/С – тоцилизумаб 2b/С – устекинумаб	9,48±1,04	96,00
2. Циклофосфамид связан с дозозависимым потенциальным риском необратимого бесплодия. Пациентов-мужчин следует проконсультировать о вариантах сохранения фертильности перед началом лечения	2b/B – циклофосфамид	9,88±0,43	100
3. Данные о влиянии лечения мужчин следующими препаратами ограничены или отсутствуют. Рассмотрите возможность перехода на альтернативный противоревматический препарат у пациентов-мужчин, планирующих отцовство	5/D – авакопан 5/D – анифролумаб 5/D – апремиласт 5/D – барицитиниб 5/D – бозентан 5/D – воклоспорин 5/D – гуселькумаб 5/D – меполизумаб 1/B–4/С – филготиниб: нет негативного влияния на качество спермы, но данные об исходе беременности очень ограничены 5/D – рисанкизумаб 4/С – тофацитиниб 5/D – упадацитиниб 5/D – экулизумаб	9,23±1,30	92,31

**Примечание:** LoE – уровень доказательности (level of evidence); GoR – степень рекомендации (grade of recommendation); M – среднее значение (mean); SD – стандартное отклонение (standard deviation); сБПВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ЦОГ – циклооксигеназа; РЗ – ревматические заболевания; ВВИГ – внутривенный иммуноглобулин; иФНО-α – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа

<sup>a</sup> Вакцинация против ротавируса может проводиться согласно календарю вакцинации младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию любого иФНО-α (LoE/GoR: 2b/B). Вакцинацию против туберкулеза следует отложить на 6 месяцев у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию иФНО-α с трансплацентарным переносом во второй половине беременности – т. е. адалимумаб, голимумаб и инфликсимаб после 20-й недели беременности; этанерцепт после 32-й недели беременности (LoE/GoR: 2b/B). Цертолизумаб пэгол обладает минимальным или нулевым трансплацентарным переносом и не требует каких-либо изменений в календаре вакцинации младенцев (LoE/GoR: 2b/B).

<sup>b</sup> В связи с ограниченностью данных о применении живых аттенуированных вакцин у младенцев, подвергшихся воздействию ГИБП, не относящихся к иФНО-α, во втором и третьем триместрах беременности, введение живых вакцин следует отложить на 6 месяцев (LoE/GoR: 4/C-5/D).

Уровни доказательности (LoE) и соответствующие им типы данных: 1a – метаанализ рандомизированных клинических исследований; 1b – хотя бы одно рандомизированное клиническое исследование; 2a – хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации; 2b – хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование; 3 – хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»; 4/5 – заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета.

Степени надёжности рекомендаций (GoR): А – соответствует исследованиям уровня 1; В – соответствует исследованиям уровней 2 или 3 или базируется на исследованиях уровня 1; С – исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3; D – уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня.

## 1. Применение противоревматических препаратов до и во время беременности (табл. 3)

1. В первой рекомендации приводится список традиционных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (сБПВП) и других препаратов, изменяющих течение болезни и используемых в ревматологической практике, которые совместимы с беременностью: азатиоприн, 6-меркаптопурин, гидроксихлорохин, колхицин, сульфасалазин, такролимус, хлорохин и циклоспорин.

Список не изменился по сравнению с предыдущей версией рекомендаций EULAR 2016 г. и содержит проверенные совместимые с беременностью сБПВП и другие препараты, использование которых следует продолжать в течение всей гестации и после родов для поддержания ремиссии или лечения обострений РЗ [2]. Для этих препаратов текущие данные не указывают повышенную частоту врожденных пороков развития или других неблагоприятных исходов беременности [1, 6, 13, 14].

Что касается противомаларийных препаратов, доказательства безопасности во время беременности главным образом основаны на гидроксихлорохине (в суточных дозах, не превышающих 400 мг), который следует предпочесть хлорохину [15–18].

У женщин с нормальным метаболизмом тиопурина (например, с нормальной активностью тиопуринометилтрансферазы) азатиоприн можно использовать в суточных дозах до 2 мг/кг на протяжении всей беременности.

Колхицин совместим с беременностью и может применяться в дозах от 1 до 2 мг/сут. [19].

Сульфасалазин в дозах до 2 г/сут. можно применять на протяжении всей беременности [20]. Поскольку сульфасалазин подавляет всасывание фолатов, рекомендуется сопутствующий ежедневный прием фолиевой кислоты [21–23]. Рекомендаций по режиму дозирования фолиевой кислоты на фоне приема сульфасалазина EULAR не дано. Согласно рекомендациям ВОЗ 2013 г. и КР «Нормальная беременность», утвержденным Научно-практическим Советом Минздрава России 15.02.2024, фолиевую кислоту рекомендовано назначить на прегравидарном этапе (за 2–3 месяца до зачатия) и продолжать ее прием на протяжении первых 12 недель гестации перорально в дозе 400–800 мкг/сут. с целью снижения риска дефекта развития нервной трубки у плода (LoE/GoR=1A) [24–28]. Лечение беременной с РЗ сульфасалазином должно

сопровождаться приемом фолиевой кислоты в дозах не менее рекомендованных выше в течение всей гестации.

Такролимус и циклоспорин следует использовать во время беременности в минимальной эффективной дозе, которую можно контролировать по остаточным уровням [1, 13, 14].

2. Циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат тератогенны, и терапия этими препаратами должна быть прекращена до беременности (**рекомендация 2**).

Циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат обладают и доказанными эмбриотоксичными свойствами, и их воздействие в уязвимый период в течение I триместра беременности может привести к выкидышу или серьезным врожденным дефектам плода [1, 6, 13, 14]. Тератогенные препараты обычно вызывают определенные пороки развития; однако это может быть не так в случае с низкими дозами метотрексата [29–31].

Пациенты, получающие циклофосфамид, метотрексат и мофетила микофенолат, должны использовать эффективные методы контрацепции, а в случае планирования семьи прием препаратов следует прекратить до зачатия (метотрексат – за 1–3 месяца до зачатия; мофетила микофенолат – за 1,5 месяца; циклофосфамид – за 3 месяца) [1, 3, 6, 13, 14].

Следует отметить, что в рекомендациях Британского ревматологического общества (BSR, British Society of Rheumatology) 2016 и 2023 г. [3, 14] метотрексат рекомендовано отменить за 3–1 месяц до зачатия. В случаях, когда женщины продолжали лечение метотрексатом в низкой дозе (25 мг/нед. и менее) в течение 3–1 мес. до зачатия, рекомендуется принимать фолиевую кислоту по 5 мг/сут. в течение всей беременности (в рекомендациях 2016 г.; LoE1/GoR=B) или до 12 недель беременности (в рекомендациях 2023 г.; GRADE 1B – «настоятельная рекомендация со средним качеством доказательств»; SOA («сила согласия экспертов») – 99,5%). Отмечено, что при наступлении нежелательной беременности на фоне терапии низкими дозами метотрексата риск для плода минимален, препарат следует немедленно отменить, продолжив прием фолиевой кислоты (5 мг/сут.) и провести тщательную оценку риска, как можно раньше направив пациентку в специализированное медицинское учреждение (GRADE 1C – «настоятельная рекомендация с низким качеством доказательств»; SOA=100%).

**3. Третья рекомендация** EULAR посвящена применению противовоспалительных препаратов — нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (*рекомендация 3а*) и глюкокортикоидов (ГК) (*рекомендация 3б*).

НПВП и ГК (преднизон и преднизолон) могут применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания, с возможным добавлением или заменой совместимых с беременностью СБПВП или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Активное РЗ во время беременности является известным фактором риска неблагоприятных исходов для матери и плода и должно лечиться немедленно. При использовании НПВП и ГК для контроля симптомов активного заболевания во время беременности необходимо помнить о существующих ограничениях дозировки и длительности применения этих лекарств и рассмотреть стратегии щадящего приема ГК и НПВП путем добавления или замены совместимых с беременностью СБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

**3а.** Согласно рекомендациям EULAR, во время беременности НПВП следует использовать только периодически и прекращать прием после 28 недель беременности (в Британских рекомендациях 2016 г. срок отмены неселективных НПВП отодвинут до 30–32-й недели [4]). Возможность более длительного приема НПВП особо важна для пациентов с анкилозирующим спондилитом, у которых НПВП являются основным средством контроля активности болезни.

Из-за ограниченных данных по селективным ингибиторам циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2) предпочтительны неселективные НПВП с коротким периодом полувыведения (например, ибупрофен).

Следует рассмотреть возможность прекращения приема НПВП, если есть трудности с зачатием, поскольку НПВП могут мешать овуляции, так как этот процесс зависит от простагландинов. Постоянное перивуляторное воздействие НПВП (а следовательно, снижение уровня простагландинов) может вызвать синдром лютеинизированного неразорвавшегося фолликула и, таким образом, снизить фертильность женщины [32, 33], поэтому женщинам с проблемами зачатия, рекомендуется прекращение приема НПВП.

Данные о воздействии НПВП на раннем сроке беременности не показывают никаких доказательств повышенного риска выкидыша или тератогенности. Наиболее полные и обнадеживающие результаты получены при использовании ибупрофена, за которым следует диклофенак, тогда как информация по ингибиторам ЦОГ-2 ограничена.

Текущий опыт использования НПВП во II триместре показывает, что краткосрочный их прием (в течение 7–10 дней) не связан с существенным риском для плода. Неблагоприятные реакции (НР) для плода зависят от времени воздействия, продолжительности лечения, дозировки и интенсивности ингибирования простагландинов. Целевая группа EULAR отдает предпочтение использованию неселективных НПВП с коротким периодом полувыведения, например, ибупрофену в самой низкой эффективной дозе в течение короткого времени (7–10 дней).

Лечение НПВП следует ограничить I и II триместрами и прекратить после 28-й недели беременности (конец II триместра), поскольку связанный с НПВП риск для плода (маловодие или сужение/окклюзия артериального протока плода) увеличивается на поздних сроках беременности.

**3б.** Лечение преднизолоном и преднизолоном не связано с повышением частоты серьезных врожденных дефектов и может применяться во время беременности, если это необходимо для контроля активности заболевания [34–36]. Однако из-за потенциальных рисков для матери и плода, связанных с дозой, использование ГК во время беременности требует тщательного рассмотрения. В новых рекомендациях EULAR рекомендуемая поддерживающая доза преднизона и преднизолона в период беременности понижена до  $\leq 5$  мг/сут. (ранее — 7,5 мг/сут.); отмечена возможность отмены этих лекарств, а целесообразность использования более высоких доз следует сопоставлять с риском осложнений у матери и плода.

НР длительного лечения ГК во время беременности в более высоких дозах могут включать остеопороз, связанный с беременностью, гестационный диабет, серьезные материнские инфекции и преждевременные роды, тогда как ежедневные дозы  $\leq 5$  мг связаны с низким риском [37–42].

Последующее наблюдение за детьми, подвергшимися антенатальному воздействию ГК, показало противоречивые результаты относительно частоты инфицирования, но нормальное развитие младенца и отсутствие повышенного риска резистентности к инсулину [38, 39, 43]. Ввиду имеющихся данных рекомендуется ограничить использование пероральных ГК у беременных женщин.

**4. В четвертой рекомендации** рассматриваются варианты лечения во время беременности тяжелого, рефрактерного или угрожающего органам или жизни матери РЗ.

Наиболее безопасными вариантами в этом контексте являются пульс-терапия метилпреднизолоном, совместимые с беременностью СБПВП (см. пункт 1) и/или ГИБП (см. пункт 5), внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ) и силденафил [44–47].

При необходимости могут быть рекомендованы комбинации этих препаратов или групп препаратов. Если нет других доступных вариантов, циклофосфамид или мофетила миофенолат во II или III триместре беременности могут быть оправданы [48–51].

**5.** Наиболее подробно освещены вопросы применения ГИБП (*рекомендации 5а–д*).

При использовании ГИБП во время беременности следует учитывать два важных аспекта — индивидуальную эффективность препарата и его трансплацентарную передачу.

То есть, во-первых, следует оценить эффективность ГИБП в достижении или поддержании неактивного периода заболевания по сравнению с риском ухудшения в отсутствие ГИБП. Во-вторых, ГИБП на основе иммуноглобулина G (IgG) подвергаются такому же неонатальному трансплацентарному переносу, опосредованному Fc-рецепторами (FcRn, neonatal fragment crystallizable (Fc) receptor), что и естественные материнские IgG-антитела. Он начинается примерно с 20-й недели и, постепенно увеличиваясь, продолжается до родов [52]. Сродство связывания с плацентарным FcRn является наиболее высоким для моноклональных IgG1-антител (например, для инфликсимаба (ИНФ), адалимумаба (АДА), голимумаба (ГОЛ) и ритуксимаба (РТМ)), низким для препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (этанерцепта (ЭТА) и абатацепта (АБА)) и незначительным — для молекул без Fc-фрагмента IgG (цертализумаба пэгола (ЦЗП)) [53]. Соответственно использование ГИБП во время беременности может привести к неонатальному



накоплению препарата до уровня, превышающего материнский для моноклональных антител IgG1 (ИНФ, АДА и ГОЛ), в то время как неонатальные уровни препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (ЭТА и АБА), бывают низкими, а для молекул без Fc-фрагмента (ЦЗП) — минимальными или неопределяемыми [54, 55].

Анакинра не содержит никаких структур иммуноглобулинов и, следовательно, не подвергается трансплацентарному переносу, опосредованному FcRn.

У младенцев с определяемыми уровнями ИНФ или АДА при рождении среднее время до выведения препарата составляет от 4 до 7 месяцев [56].

Внутриутробное воздействие ГИБП во второй половине беременности может повлиять на планирование вакцинации младенца (см. пункт 5d). Отсутствие или минимальные уровни неонатальных препаратов обеспечивает такой подход, как прекращение использования ГИБП на основе IgG1 (например, ИНФ) к 20-й неделе гестации; прекращение использования препаратов, в молекуле которых содержится Fc-фрагмент IgG1 человека (например, ЭТА) к 30–32-й неделе; продолжение использования молекул без Fc-фрагмента (ЦЗП) на протяжении всей беременности.

**5a.** Все ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ) можно использовать на протяжении всей беременности.

Количество материалов по безопасности иФНО- $\alpha$  во время беременности существенно возросло с момента публикации рекомендаций EULAR 2016 г. Полученные данные, включая метаанализы, указывают на то, что иФНО- $\alpha$  (ИНФ, АДА, ГОЛ, ЭТА и ЦЗП) не связаны с повышенным риском врожденных пороков развития, выкидыша или любых других неблагоприятных исходов беременности [57–60].

Внутриутробное воздействие иФНО- $\alpha$  в различные периоды гестации или в III триместре не привело к повышению риска серьезных инфекций у детей в течение первого года жизни.

**5b.** ГИБП, которые не относятся к числу иФНО- $\alpha$  (не-иФНО- $\alpha$ ), могут использоваться, если необходимо, для эффективного контроля материнского заболевания: абатацепт, анакинра, белимумаб, канакинумаб, иксекизумаб, РТМ, сарилумаб, секукинумаб, тоцилизумаб и устекинумаб. Имеющиеся данные указывают на то, что эти ГИБП, по всей видимости, не увеличивают частоту неблагоприятных исходов беременности по сравнению с таковой в общей популяции [61]. Однако для большинства этих препаратов уровень доказательности (LoE) слабее, чем для иФНО- $\alpha$ .

Ограниченные данные не вызывают опасений относительно влияния внутриутробного воздействия таких ГИБП, как анакинра, канакинумаб, устекинумаб, РТМ, белимумаб, на плодные исходы [62–66].

Следует отметить, что введение анти-В-клеточных агентов (РТМ, белимумаба) во второй половине беременности может привести к временному истощению В-клеток или другим цитопениям у новорожденного, но без серьезных инфекций и с восстановлением количества В-клеток в течение 6 месяцев жизни ребенка [62, 64, 65, 67–69].

**5c.** Данные о безопасном использовании во время беременности анифролумаба, экулизумаба, гуселькумаба, меполизумаба и рисанкизумаба очень ограничены

или отсутствуют. Эти препараты следует использовать во время беременности только в том случае, если ни одно совместимое с беременностью лекарство не позволяет эффективно контролировать заболевание матери.

Никаких опасений относительно неблагоприятных исходов беременности, связанных с приемом препарата, не возникало в отношении ГИБП с очень ограниченными данными (меполизумаб, экулизумаб) и не ожидается в отношении тех, по которым нет данных (анифролумаб, гуселькумаб, рисанкизумаб) [70–74].

В связи со скудностью имеющихся данных при принятии решения о терапии следует ориентироваться на соотношение риска и пользы.

**5d.** Неживые вакцины можно вводить всем младенцам после воздействия любого ГИБП во время беременности в соответствии с обычным графиком их медицинских учреждений. Текущие данные указывают на отсутствие повышения частоты серьезных НР и адекватный иммунный ответ в течение первого года жизни у детей, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП, после введения неживых вакцин [75, 76].

График вакцинации в течение первых 12 месяцев жизни ребенка включает также живые ослабленные вакцины против туберкулеза (Bacille Calmette – Guerin (BCG), БЦЖ) и ротавируса. Введение живых ослабленных вакцин в течение первых 6 месяцев после родов зависит от времени воздействия ГИБП на мать во время беременности, трансплацентарного прохождения ГИБП и типа вакцины.

Что касается БЦЖ, то описаны редкие случаи фатальной диссеминированной БЦЖ-инфекции (5 из 215) у младенцев, подвергшихся воздействию иФНО- $\alpha$  (чаще всего – ИНФ) *in utero* во второй половине беременности, после вакцинации БЦЖ в течение первых 6 месяцев [76, 77]. Вакцинацию БЦЖ следует отложить на 6 месяцев у младенцев, подвергшихся воздействию иФНО- $\alpha$  *in utero* с трансплацентарной передачей во второй половине беременности (т. е. ИНФ, АДА, ГОЛ после 20-й недели беременности; ЭТА – после 32-й недели). ЦЗП имеет минимальный или нулевой трансплацентарный перенос и не требует каких-либо изменений в графике вакцинации младенцев [14].

Данные о вакцинации против ротавируса с использованием живой ослабленной вакцины свидетельствуют о том, что младенцы, подвергшиеся воздействию иФНО- $\alpha$  *in utero*, не подвергаются повышенному риску неблагоприятных событий по сравнению с детьми, не подвергшимися воздействию этих ГИБП [76, 78, 79]. Таким образом, вакцинация против ротавируса может проводиться в соответствии с обычным графиком вакцинации у младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию любых иФНО- $\alpha$ .

Из-за ограниченных данных о живых ослабленных вакцинах у младенцев, подвергшихся воздействию ГИБП, не относящихся к числу иФНО- $\alpha$ , во II и III триместрах беременности, применение этих вакцин следует отложить на 6 месяцев.

**6.** Препаратов, для которых недостаточно данных о безопасности использования во время беременности, следует избегать до тех пор, пока не появятся дополнительные доказательства (**рекомендация 6**). Это относится к апремиласту, авакопану, барицитинибу, бозентану, филгитинибу, лефлуномиду, мепакрину, тофацитинибу, упадациитинибу и воклоспорину.

Для этих препаратов недостаточно доказательств безопасности во время беременности, а не доказательств вреда. Пациентам, планирующим беременность, следует избегать этих препаратов или заменять их совместимыми с беременностью сБПВП (см. пункт 1) или ГИБП (см. пункт 5).

Данные о лефлуномиде и его активном метаболите терифлуномиде не указывают на значительный тератогенный эффект у людей; однако доля пациентов, которые прошли отмывание препарата, была либо неизвестна, либо составляла от 32% до 95% [80–84]. В свете имеющихся данных рекомендуется либо прекратить прием лефлуномида за 5 периодов полувыведения (3,5 месяца) до беременности, либо провести процедуру отмывания препарата (например, с применением холестирамина).

## II. Противоревматические препараты во время лактации

Новыми рекомендациями расширяется спектр лекарственных препаратов, разрешенных для применения во время лактации.

1. сБПВП и другие препараты, используемые в ревматологической практике, которые совместимы с грудным вскармливанием, включают азатиоприн, 6-меркаптопурин, ВВИГ, пульс-терапию метилпреднизолоном, гидроксихлорохин, колхицин, неселективные НПВП (например, ибупрофен), преднизон и преднизолон, сульфасалазин, хлорохин, цефекоксид, циклоспорин и такролимус.

В соответствии с предыдущей версией КР EULAR, эти препараты совместимы с грудным вскармливанием и могут использоваться в период лактации [85].

При проведении пульс-терапии метилпреднизолоном (1000 мг) максимальный уровень препарата в грудном молоке достигается в течение 2 часов после введения и падает экспоненциально до очень низких значений. Таким образом, задержка в 2–4 часа перед кормлением грудью может ограничить его воздействие на младенца [86, 87].

НПВП: ибупрофену следует отдавать предпочтение у кормящих матерей из-за данных о его безопасности и крайне низком выделении в грудное молоко [85]. Очень редкие фармакогенетические варианты (например, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы или тиопуринометилтрансферазы) могут приводить к развитию у грудничка НР, связанных с приемом препарата [88].

2. Минимальный перенос в грудное молоко и ограниченная системная абсорбция грудным ребенком были показаны для ГИБП из-за их физико-химических и фармакокинетических свойств. Продолжение лечения иФНО-α и другими ГИБП следует считать совместимым с грудным вскармливанием.

В отличие от КР 2016 г., экспертная комиссия решила считать все ГИБП совместимыми с грудным вскармливанием. Причинами этого решения были две общие характеристики всех ГИБП. Во-первых, они в основном представляют собой белки на основе IgG1 с молекулярным весом от 17000 (например, анакинра) до 150000 Да (например, ИНФ), что препятствует их пассивной диффузии через межклеточное пространство между клетками молочной железы в грудное молоко [89, 90]. Во-вторых, они имеют незначительную пероральную биодоступность [90]. Соответственно, проведенными исследованиями было показано, что все ГИБП не определяются или появляются только в минимальных количествах в грудном молоке. У младенцев матерей, начавших лечение во время лактации, ГИБП в сыворотке обнаружены не были [91–93]. Совокупность доказательств по различным ГИБП без серьезных

НР у грудных детей поддерживает решение о продолжении лечения во время грудного вскармливания.

3. Рекомендации по лекарственным препаратам, данные о применении которых при грудном вскармливании ограничены или отсутствуют

3а. Экспертная комиссия интенсивно обсуждала очень ограниченные данные о бозентане, силденафиле и метотрексате ( $\leq 25$  мг в неделю) у кормящих женщин.

Поскольку эти препараты имеют очень низкие концентрации в грудном молоке и не демонстрируют доказательств вреда для грудных детей, их можно рассматривать во время грудного вскармливания, если нет альтернативных препаратов, совместимых с лактацией, и риск может быть приемлемым [85].

3б. Недостаточность данных о безопасности при грудном вскармливании (а не доказательства вреда для младенцев) при лечении матери следующими лекарственными препаратами: апремиласт, авакопан, барицитиниб, циклофосфамид, эторикоксид, филготиниб, илопрост, лефлуномид, мофетила микофенолат, тофацитиниб, упадацитиниб и воклоспорин, — является причиной того, чтобы избегать лечения ими, как и всеми ингибиторами Янус-киназ при лактации [85].

Что касается циклофосфамида, ранее были описаны 2 случая подавления костного мозга у младенцев, подвергшихся его воздействию через грудное молоко [85].

## III. Противоревматические препараты у пациентов мужского пола

1. Лечение следующими препаратами не продемонстрировало клинически значимого влияния на исход родов и может быть продолжено у пациентов мужского пола, планирующих отцовство. Это относится к азатиоприну, 6-меркаптопурину, колхицину, циклоспоруину, гидроксихлорохину и хлорохину, ВВИГ, лефлуномиду, метотрексату в дозе  $\leq 25$  мг/нед., мофетила микофенолату, НПВП, преднизону и преднизолону, силденафилу, сульфасалазину, такролимусу, ГИБП (иФНО-α и не-иФНО-α) (табл. 1).

Учитывая, что высокая активность заболевания сама по себе может ухудшить мужскую фертильность [94–97], контроль активности РЗ совместимыми лекарственными препаратами является лучшей стратегией. Текущие данные свидетельствуют о том, что все вышеперечисленные препараты не оказывают отрицательного влияния на исход родов и могут использоваться у пациентов мужского пола в период зачатия. Это также относится к препаратам, прием которых прекращается у женщин при планировании беременности, таким как метотрексат, лефлуномид и мофетила микофенолат, поскольку данные по мужчинам не показали никаких доказательств повышенного риска врожденных дефектов у новорожденных, отцы которых в период зачатия получали данное лечение [83, 98–103]. Сульфасалазин может оказывать обратимое негативное влияние на качество спермы, но не увеличивает частоту неблагоприятных исходов беременности [20, 98, 99]. Поскольку окислительный стресс считается возможным механизмом, влияющим на нормальный сперматогенез, добавление антиоксидантов (например, фолиевой кислоты) может быть полезным для мужчин, принимающих сульфасалазин и пытающихся зачать ребенка [104].

Эксперты согласились, что сульфасалазин можно продолжать принимать мужчинам, но, если зачатие задерживается, следует рассмотреть прекращение приема этого препарата и проведение исследований для выявления других причин бесплодия.

2. Циклофосфамид связан с дозозависимым потенциальным риском необратимого бесплодия. Пациентов мужского пола следует консультировать о вариантах сохранения фертильности до начала лечения.

Имеются четкие доказательства того, что алкилирующий агент циклофосфамид оказывает дозозависимое отрицательное влияние на сперматогенез и вторичный дефицит андрогенов [98, 99, 105]. Пороговая доза  $\geq 4000$  мг/м<sup>2</sup>, вероятно, приведет к постоянной азооспермии, тогда как доза  $< 4000$  мг/м<sup>2</sup> может быть связана с более низким риском бесплодия [105]. Репродуктивные исследования на крысах показали тератогенность, опосредованную самцами, но данные о влиянии отцовской терапии циклофосфамидом на исход беременности у людей слишком ограничены, чтобы делать выводы [98, 99].

Экспертная комиссия рекомендует консультировать пациентов мужского пола по вопросам сохранения фертильности до начала лечения и прекращать прием циклофосфамида по крайней мере за 3 месяца до попытки зачатия.

3. В связи с ограниченными или отсутствующими данными о влиянии лечения мужчин с РЗ следующими препаратами: анифролумаб, апремиласт, авакопан, барицитиниб, босентан, экулизумаб, филготиниб, гуселькумаб, меполизумаб, рисанкизумаб, тофацитиниб, упадацитиниб и воклоспорин, — рекомендуется рассмотреть возможность перехода на альтернативный противоревматический препарат у пациентов мужского пола в период зачатия.

Нет доказательств неблагоприятного воздействия на качество спермы для селективного ингибитора Янус-киназы 1 филготиниба; имеются ограниченные данные о результатах родов после воздействия на отца тофацитиниба и филготиниба; для других ингибиторов Янус-киназы данные отсутствуют [106, 107].

Недостаток данных, а не доказательства вреда для младенцев, а также потенциальный риск нелеченного заболевания стали причинами, по которым рабочая группа рассмотрела возможность замены этих препаратов на альтернативные, с более обширными данными о безопасности в отношении мужской фертильности и результатов для потомства после лечения отцов.

## Заключение

Лечение РЗ во время беременности крайне важно для минимизации риска неблагоприятных исходов для матери и плода, таких как выкидыш, задержка роста плода, преэклампсия и преждевременные роды, которые могут быть усугублены активным заболеванием матери.

Прекращение лечения в период до зачатия или на ранних сроках гестации может привести к обострениям заболевания и неблагоприятным исходам беременности [108–110]. Поэтому оценка пользы и риска применения лекарственных средств во время беременности должна проводиться в ходе консультирования до зачатия, а план лечения должен быть разработан на основе совместного принятия решений [111, 112]. Клинические руководства ведущих ревматологических обществ, включая Европейский альянс ревматологических ассоциаций, Британское общество ревматологов, Британских специалистов здравоохранения в ревматологии, Американскую коллегию ревматологов, а также Ассоциацию ревматологов России, в целом рекомендуют использование совместимых противоревматических препаратов в период

до зачатия, во время беременности и грудного вскармливания [1, 2, 14, 47, 113, 114].

С момента публикации одних из первых рекомендаций по данной проблеме — рекомендаций EULAR 2016 г. по использованию противоревматических препаратов до беременности и во время беременности и лактации — ряд исследований расширили наши знания о влиянии фармакотерапии на репродуктивное здоровье и реализацию репродуктивного потенциала у пациентов с РЗ и позволили существенно обновить предыдущую версию [2]. Обновленная версия включает рекомендации по использованию противоревматических препаратов у женщин и мужчин, планирующих создание семьи и рождение ребенка, а также у беременных и кормящих грудью женщин.

В рекомендациях EULAR 2024 г. расширены и пересмотрены основополагающие принципы хорошего консультирования; они являются ключом к обеспечению наилучших возможных результатов как для пациента, так и для младенца [8].

По сравнению с предыдущей версией [2] произошли важные изменения.

Во-первых, это более широкое использование ГИБП в репродуктивном периоде, во время беременности и лактации. Среди всех препаратов этого класса иФНО- $\alpha$  демонстрируют самый высокий уровень доказательности в отношении безопасных результатов для беременности и младенцев. иФНО- $\alpha$  являются наиболее изученными ГИБП в отношении их влияния на лактацию и мужской репродуктивный потенциал. Доказательства для ГИБП, не относящихся к иФНО- $\alpha$ , более ограничены, реже сравниваются с контрольными группами и часто осложняются большей тяжестью РЗ и/или сопутствующей патологией. Поэтому рекомендации для ГИБП с ограниченными или отсутствующими данными в определенной степени основаны на сходстве физико-химических и фармакокинетических свойств с иФНО- $\alpha$ . В этом контексте предполагается, что полные ГИБП на основе IgG имеют ту же схему трансплацентарного транспорта во второй половине беременности и низкий или минимальный перенос в грудное молоко.

Поскольку лечение ГИБП на поздних сроках беременности может повлиять на иммунологический статус новорожденных, в новых рекомендациях приводятся уточнения по вакцинации младенцев, подвергшихся внутриутробному воздействию ГИБП.

У кормящих женщин все ГИБП теперь считаются препаратами, совместимыми с лактацией, на основе схожего молекулярного веса и фармакокинетических свойств [90]. Дальнейшим шагом в определении безопасности естественного вскармливания младенца является новое измерение оценки риска лактации с прогнозированием на основе характеристик препарата и параметров детского организма, таких как физиологические и возрастные факторы [115].

Во-вторых, текущее обновление рекомендует более ограниченное использование НПВП и пероральных ГК у женщин до и во время беременности из-за потенциальных фето-материнских рисков, опосредованных лекарственными средствами, которые связаны с дозой и продолжительностью лечения.

В-третьих, в обновленной версии включены рекомендации по применению противоревматических препаратов у мужчин, планирующих отцовство.



Вместе с тем, экспертной комиссией EULAR было признано, что, несмотря на определенный прогресс, достигнутый за последнее десятилетие, информация о безопасности ряда противоревматических препаратов в отношении мужского и женского репродуктивного здоровья по-прежнему ограничена из-за недостатка данных [116]. Для оценки относительной безопасности риск, связанный с препаратом, сравнивается с фоновым риском в общей популяции или, в идеале, с риском нелеченого заболевания. При беременности наилучшие имеющиеся доказательства безопасности препаратов получены из проспективных когортных исследований с неэкспонированным контролем заболеваний и корректировкой с учетом важных сопутствующих факторов, таких как тяжесть заболевания и сопутствующая терапия.

В период лактации хорошо выполненные фармакокинетические исследования могут предоставить обнадеживающие доказательства минимального воздействия на младенцев.

В связи с вышеуказанным была предложена программа дальнейших исследований вопросов безопасной фармакотерапии в период планирования и вынашивания беременности и лактации.

### План будущих исследований

*A. Общие требования к будущим исследованиям в области репродуктивного здоровья, беременности и лактации*

- Включать беременных пациенток в клинические и когортные исследования, когда это научно обосновано и этически целесообразно [116], особенно если доклинические исследования репродуктивной токсичности не выявили признаков повышенного риска выкидыша и/или пороков развития плода.

- Содействовать этическим процедурам сбора данных как о матери, так и о ребенке.

- Применять инновационные дизайны исследований, например, дизайн адаптивной платформы исследования, оценивающий множественные вмешательства по сравнению с общей контрольной группой [116].

- Стандартизировать результаты исследований (например, регистрировать основные врожденные дефекты среди всех беременностей и основные врожденные дефекты у живорожденных детей) и методы (например, сравнивать результаты у женщин, подвергшихся воздействию заболевания, и у женщин, не подвергшихся воздействию заболевания; корректировать с учетом сопутствующих факторов; указывать точные даты воздействия препарата во время беременности).

- Обновлять и пересматривать краткое описание характеристик препарата и инструкцию к препарату совместно с экспертами в данной области для более точной оценки соотношения польза/риск и объяснить его доступным языком.

- Пересмотреть внедрение обновленных рекомендаций EULAR в повседневную клиническую практику.

*B. Лекарственные препараты во время беременности*

- Проспективно изучить или закрепить данные о безопасности противоревматических препаратов во время беременности.

- Укрепить профиль безопасности гидроксихлорохина, используя обширные базы данных.

- Необходимы данные о новых препаратах, упомянутых в разделе I.6 (например, ингибиторы Янус-киназы и воклоспорин).

- Провести дальнейший анализ данных долгосрочного наблюдения за детьми, подвергшимися воздействию противоревматических препаратов внутриутробно, с точки зрения риска инфекций, ответа на вакцинацию и долгосрочных исходов развития.

- Необходимы дополнительные данные о воздействии ГИБП после 20-й недели гестации (исследование влияния на иммунную систему младенца).

- Изучить этапы развития детей, подвергшихся воздействию внутриутробно, до школьного возраста.

*C. Лекарственные препараты в период лактации*

- Провести комплексные исследования грудного вскармливания, включая концентрации, измеренные в крови матери, грудном молоке и крови младенца, плюс последующее наблюдение за младенцами на предмет нежелательных явлений, связанных с приемом препарата.

- Изучить безопасность упомянутых в разделе II.3 противоревматических препаратов, данные о которых ограничены или отсутствуют (например, метотрексат, ингибиторы Янус-киназы и воклоспорин), в период лактации.

- Изучить уровни материнских препаратов в сыворотке крови недоношенных детей, находящихся на грудном вскармливании, и у новорожденных в течение первых 2 недель после родов (молозиво и переходное молоко).

*D. Препараты у пациентов мужского пола*

- Изучить сексуальную дисфункцию, качество спермы и уровень репродуктивных гормонов у мужчин, принимающих противоревматические препараты, данные по которым ограничены или отсутствуют.

- Проанализировать исходы родов после периконцепционного воздействия противоревматических препаратов (например, ингибиторов Янус-киназы) на отца.

- Изучить отдаленные исходы у детей, отцы которых принимали противоревматические препараты в периконцепционный период.

В завершении следует отметить, что основанные на принципах доказательной медицины рекомендации по лечению и противоревматическим препаратам от зачатия до беременности и лактации предоставляют всем заинтересованным сторонам (врачам-ревматологам, терапевтам, акушерам-гинекологам; специалистам по семейной медицине, педиатрии, фармакологии и национальной информационной службе по тератологии, а также пациентам) актуальную информацию о терапии больных РЗ в период создания семьи и рождения ребенка.

Накопленный за последнее десятилетие международный опыт по безопасности лекарственной терапии у больных РЗ в перигравидарном периоде, обобщенный и представленный в рекомендациях EULAR и других ревматологических обществ [6, 13, 14], может быть имплементирован в российские рекомендации при их пересмотре с учетом особенностей отечественной системы здравоохранения.

### 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

- Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)].
- Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208840
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPH guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part I: Standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-1697. doi: 10.1093/rheumatology/kev404
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, van de Venne M, Gayed M, Schreiber K, et al. BSR and BHPH guideline rheumatology practice on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding – Part II: Analgesics and other drugs used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1698-1702. doi: 10.1093/rheumatology/kev405
- Andreoli L, Chighizola CB, Iaccarino L, Botta A, Gerosa M, Ramoni V, et al. Immunology of pregnancy and reproductive health in autoimmune rheumatic diseases. Update from the 11th International Conference on Reproduction, Pregnancy and Rheumatic Diseases. *Autoimmun Rev*. 2023;22(3):103259. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103259
- Ruegg 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;00:1-17. doi: 10.1016/j.ard.2025.02.023
- European Alliance of Associations for Rheumatology. EULAR SOPs – standard operating procedures for task forces, version 52. URL: <https://www.eular.org/web/static/lib/pdfjs/web/viewer.html?file=https://www.eular.org/document/download/680/b9eb08d0-faca-4606-8ed9-d0539b3f312a/660> (Accessed: 19th September 2024).
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of evidence (March 2009). URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009> (Accessed: 1st June 2024).
- Singh M, Wambua S, Lee SI, Okoth K, Wang Z, Fazla F, et al. Autoimmune diseases and adverse pregnancy outcomes: An umbrella review. *Lancet*. 2023;402(Suppl 1):84. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02128-1
- Meek JY, Noble L. Technical report: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057989. doi: 10.1542/peds.2022-057989
- World Health Organization. Breastfeeding. URL: [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2) (Accessed: 1st June 2024).
- Schreiber K, Graversgaard C, Parodis I, Agmon-Levin N, Aguilera S, Antovic A, et al. Impact of conflicting information on the use of antirheumatic drugs in pregnancy and breastfeeding: perspectives of healthcare providers from the global PRAISE survey. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2025;17:1-17. doi: 10.1177/1759720X251350087
- Sammartano LR, Bernas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(4):529-556. doi: 10.1002/art.41191
- Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. Executive summary: British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1370-1387. doi: 10.1093/rheumatology/keac558
- Chambers CD, Johnson DL, Xu R, Luo Y, Felix R, Fine M, et al. Birth outcomes in women who have taken hydroxychloroquine during pregnancy: A prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(4):711-724. doi: 10.1002/art.42015.
- Andersson NW, Skov L, Andersen JT. Fetal safety of chloroquine and hydroxychloroquine use during pregnancy: A nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2317-2326. doi: 10.1093/rheumatology/keaa592
- Huybrechts KF, Bateman BT, Zhu Y, Straub L, Mogun H, Kim SC, et al. Hydroxychloroquine early in pregnancy and risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(3):290.e1-22. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.007
- Schreiber K, Giles I, Costedoat-Chalumeau N, Nelson-Piercy C, Dolhain RJ, Mosca M, et al. Global comment on the use of hydroxychloroquine during the periconception period and pregnancy in women with autoimmune diseases. *Lancet Rheumatol*. 2023;5(9):501-506. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00215-1
- Indraratna PL, Virk S, Gurram D, Day RO. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(2):382-387. doi: 10.1093/rheumatology/kex353
- Norgard BM, Friedman S, Kjeldsen J, Nielsen J. The safety of paternal and maternal use of 5-aminosalicylic acid during conception and pregnancy: A nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(9):1349-1360. doi: 10.1111/apt.17189
- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and colitis guidelines on sexuality, fertility, pregnancy, and lactation. *J Crohns Colitis*. 2023;17(1):1-27. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijac115
- Peterson EA, Lynton J, Bernard A, Santillan MK, Bettendorf B. Rheumatologic medication use during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1161-1176. doi: 10.1097/AOG.0000000000003755
- Hernandez-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608-1614. doi: 10.1056/NEJM200011303432204
- De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007950. doi: 10.1002/14651858.CD007950.pub3
- Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Carroll J, Gagnon A, et al. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(6):534-552. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30230-9
- Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women: WHO guidelines approved by the Guidelines Review Committee. Geneva: World Health Organization; 2012.
- Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects: World Health Organization guidelines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(15):421-423.
- Нормальная беременность: Клинические рекомендации Минздрава России 2023–2024–2025. М.; 2024.
- Perez-Aytes A, Marin-Reina P, Boso V, Ledo A, Carey JC, Vento M. Mycophenolate mofetil embryopathy: A newly recognized teratogenic syndrome. *Eur J Med Genet*. 2017;60(1):16-21. doi: 10.1016/j.ejmg.2016.09.014
- Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Centers Network of French Pharmacovigilance, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: A prospective multi-center cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(5):1101-1110. doi: 10.1002/art.38368
- Zanetti A, Zambon A, Scire CA, Bortoluzzi A. Impact of rheumatoid arthritis and methotrexate on pregnancy outcomes: Retrospective cohort study of the Italian Society for Rheumatology. *RMD Open*. 2022;8(2):e002412. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002412

32. McInerney KA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wise LA. Preconception use of pain-relievers and time-to-pregnancy: A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(1):103-111. doi: 10.1093/humrep/dew272
33. Micu MC, Micu R, Ostensen M. Luteinized unruptured follicle syndrome increased by inactive disease and selective cyclooxygenase 2 inhibitors in women with inflammatory arthropathies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1334-1338. doi: 10.1002/acr.20510
34. Odofalu FD, Long M, Lin K, Mahadevan U. Exposure to corticosteroids in pregnancy is associated with adverse perinatal outcomes among infants of mothers with inflammatory bowel disease: Results from the PIANO registry. *Gut*. 2022;71(9):1766-1772. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325317
35. Jølving LR, Nielsen J, Andersen ML, Friedman S, Nørgrd BM. Adverse birth outcomes and early-life infections after *in utero* exposure to corticosteroids for inflammatory bowel disease: A Danish nationwide cohort study. *BMC Med*. 2023;21(1):140. doi: 10.1186/s12916-023-02817-7
36. Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: A prospective controlled study. *Reprod Toxicol*. 2004;18(1):93-101. doi: 10.1016/j.reprotox.2003.10.007
37. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(3):489-502. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.013
38. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, Paterno E, Hernandez-Diaz S, Park Y, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: Cohort study. *BMJ* 2017;356:j895. doi: 10.1136/bmj.j895
39. Carsote M, Turturea MR, Valea A, Buescu C, Nistor C, Turturea IF. Bridging the gap: Pregnancy- and lactation-associated osteoporosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(9):1615. doi: 10.3390/diagnostics13091615
40. Palmsten K, Bandoli G, Vazquez-Benitez G, Xi M, Johnson DL, Xu R, et al. Oral corticosteroid use during pregnancy and risk of preterm birth. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(6):1262-1271. doi: 10.1093/rheumatology/kez405
41. Smith CJF, Bandoli G, Kavanaugh A, Chambers CD. Birth outcomes and disease activity during pregnancy in a prospective cohort of women with psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):1029-1037. doi: 10.1002/acr.23924
42. Palmsten K, Rolland M, Hebert MF, Clowse MEB, Schatz M, Xu R, et al. Patterns of prednisone use during pregnancy in women with rheumatoid arthritis: Daily and cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(4):430-438. doi: 10.1002/pds.4410
43. de Steenwinkel FDO, Dolhain RJEM, Hazes JMW, Hokken-Koelega ACS. Does prednisone use in pregnant women with rheumatoid arthritis induce insulin resistance in the offspring? *Clin Rheumatol*. 2023;42(1):47-54. doi: 10.1007/s10067-022-06347-0
44. Dunn L, Greer R, Flenady V, Kumar S. Sildenafil in pregnancy: A systematic review of maternal tolerance and obstetric and perinatal outcomes. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(2):81-88. doi: 10.1159/000453062
45. Ferreira RDDS, Negrini R, Bernardo WM, Simoes R, Piato S. The effects of sildenafil in maternal and fetal outcomes in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219732. doi: 10.1371/journal.pone.0219732
46. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
47. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):476-485. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209770
48. Nelson-Piercy C, Agarwal S, Lams B. Lesson of the month: Selective use of cyclophosphamide in pregnancy for severe autoimmune respiratory disease. *Thorax*. 2016;71(7):667-668.
49. Orozco-Guillen AO, Abraham VS, Moguel Gonzalez B, Valdez Ortiz R, Ibarguengoitia F, Del Carmen ZM, et al. Kidney-limited full-house lupus-like membranous nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis in pregnancy. *Kidney Int Rep*. 2023;8(4):932-938. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208441
50. Clowse MEB, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA, Vasculitis Clinical Research Consortium. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1370-1374. doi: 10.1002/acr.21983
51. Le HL, Francke MI, Andrews LM, de Winter BCM, van Gelder T, Hesselink DA. Usage of tacrolimus and mycophenolic acid during conception, pregnancy, and lactation, and its implications for therapeutic drug monitoring: A systematic critical review. *Ther Drug Monit*. 2020;42(4):518-531. doi: 10.1097/FTD.0000000000000769
52. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaides KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996;36(5):248-255. doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00172.x
53. Porter C, Armstrong-Fisher S, Kopotsha T, Smith B, Baker T, Kevorkian L, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): consequences for FcRn-mediated *in vitro* transcytosis and *ex vivo* human placental transfer. *J Reprod Immunol*. 2016;116:7-12. doi: 10.1016/j.jri.2016.04.284
54. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: Drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1793-1794. doi: 10.1136/ard.2008.105924
55. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Molto A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):228-233. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212196
56. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-119. doi: 10.1053/j.gastro.2016.04.002
57. Ghalandari N, Kemper E, Crijns IH, Wolbink G, Rispens T, Smele HT, et al. Analysing cord blood levels of TNF inhibitors to validate the EULAR points to consider for TNF inhibitor use during pregnancy. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):402-405. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221036
58. Nielsen OH, Gubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for inflammatory bowel disease and their safety in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):74-87.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2020.07.047
59. O'Byrne LJ, Alqatari SG, Maher GM, O'Sullivan AM, Khashan AS, Murphy GP, et al. Fetal and maternal outcomes after maternal biologic use during conception and pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2022;129(8):1236-1246. doi: 10.1111/1471-0528.17093
60. Tsao NW, Rebic N, Lynd LD, De Vera MA. Maternal and neonatal outcomes associated with biologic exposure before and during pregnancy in women with inflammatory systemic diseases: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1808-1817. doi: 10.1093/rheumatology/keaa064
61. Nguyen H, Ahmed K, Luo W, Flint J, Giles I. A systematic review of the safety of non-TNF inhibitor biologic and targeted synthetic drugs in rheumatic disease in pregnancy. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(6):1205-1217. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.09.004
62. Das G, Damotte V, Gelfand JM, Bevan C, Cree BAC, Do L, et al. Rituximab before and during pregnancy: A systematic review,



- and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5(3):e453. doi: 10.1212/NXI.0000000000000453
63. Youngstein T, Hoffmann P, Gul A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2102-2108. doi: 10.1093/rheumatology/keu305
  64. Kao JH, Lan TY, Lu CH, Cheng CF, Huang YM, Shen CY, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with belimumab: Report from real-world experience. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(5):963-968.
  65. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117(5):1499-1506. doi: 10.1182/blood-2010-07-295444
  66. Avni-Biron I, Mishaal T, Zittan E, Livne-Margolin M, Zinger A, Tzadok R, et al. Ustekinumab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease: A prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(9):1361-1369. doi: 10.1111/apt.17224
  67. Gall B, Yee A, Berry B, Bircham D, Hayashi A, Dansereau J, et al. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(12):1167-1171. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34741-7
  68. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:271363. doi: 10.1155/2008/271363
  69. Bitter H, Bendvold AN, Østensen ME. Lymphocyte changes and vaccination response in a child exposed to belimumab during pregnancy. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(11):1692-1693. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213004
  70. Vittorakis SK, Giannakopoulou G, Samitas K, Zervas E. Successful and safe treatment of severe steroid depended eosinophilic asthma with mepolizumab in a woman during pregnancy. *Respir Med Case Rep.* 2023;41:101785. doi: 10.1016/j.rmcr.2022.101785
  71. Ozden G, Pinar Deniz P. May mepolizumab used in asthma correct subfertility? *Ann Med.* 2021;53(1):456-458. doi: 10.1080/07853890.2021.1900591
  72. Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, et al. Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: A Japanese experience and updated review. *Int J Hematol.* 2016;103(6):703-712. doi: 10.1007/s12185-016-1946-x
  73. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, Bomken C, Hanley J, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. *Br J Haematol.* 2010;149(3):446-450. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x
  74. European Medicine Agency. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (Accessed: 1st June 2024).
  75. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):99-105. doi: 10.1016/j.cgh.2017.08.041
  76. Goulden B, Chua N, Parker E, Giles I. A systematic review of live vaccine outcomes in infants exposed to biologic disease modifying anti-rheumatic drugs *in utero*. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(10):3902-3906. doi: 10.1093/rheumatology/keac141
  77. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-605. doi: 10.1016/j.crohns.2010.05.001
  78. Fitzpatrick T, Alsager K, Sadarangani M, Pham-Huy A, Murguía-Favela L, Morris SK, et al. Immunological effects and safety of live rotavirus vaccination after antenatal exposure to immunomodulatory biologic agents: A prospective cohort study from the Canadian Immunization Research Network. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(9):648-656. doi: 10.1016/S2352-4642(23)00136-0
  79. Zerbo O, Modaressi S, Goddard K, Lewis E, Getahun D, Palmsten KK, et al. Safety of live-attenuated vaccines in children exposed to biologic response modifiers *in utero*. *Pediatrics.* 2022;150(1):e2021056021. doi: 10.1542/peds.2021-056021
  80. Weber-Schoendorfer C, Beck E, Tissen-Diabate T, Schaefer C. Leflunomide – a human teratogen? A still not answered question. An evaluation of the German Embryotox pharmacovigilance database. *Reprod Toxicol.* 2017;71:101-107. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.007
  81. Henson LJ, Afsar S, Davenport L, Purvis A, Poole EM, Truffinet P. Pregnancy outcomes in patients treated with leflunomide, the parent compound of the multiple sclerosis drug teriflunomide. *Reprod Toxicol.* 2020;95:45-50. doi: 10.1016/j.reprotox.2020.04.073
  82. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, Braddock SR, Xu R, Lopez-Jimenez J, et al. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1494-1503. doi: 10.1002/art.27358
  83. Andersen JB, Wandall-Holm MF, Magyari M. Pregnancy outcomes following maternal or paternal exposure to teriflunomide in the Danish MS population. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;59:103529.
  84. Vukusic S, Coyle PK, Jurgensen S, Truffinet P, Benamor M, Afsar S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. *Mult Scler.* 2020;26(7):829-836. doi: 10.1016/j.msard.2022.103529
  85. Drugs and Lactation Database (LactMed). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922> (Accessed: 1st June 2024).
  86. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(9):1205-1211. doi: 10.1177/1352458517717806
  87. Zengin Karahan S, Boz C, Terzi M, Aktoz G, Sen S, Ozbudun B, et al. Methylprednisolone concentrations in breast milk and serum of patients with multiple sclerosis treated with IV pulse methylprednisolone. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;197:106118. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106118
  88. Aluko A, Ranganathan P. Pharmacogenetics of drug therapies in rheumatoid arthritis. *Methods Mol Biol.* 2022;2547:527-567. doi: 10.1007/978-1-0716-2573-6\_19
  89. Datta P, Baker T, Hale TW. Balancing the use of medications while maintaining breastfeeding. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):367-382. doi: 10.1016/j.clp.2019.02.007
  90. Anderson PO. Monoclonal antibodies during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2021;16(8):591-593. doi: 10.1089/bfm.2021.0110
  91. Rød BE, Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L, Wergeland S. Safety of breast feeding during rituximab treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2022;94(1):38-41. doi: 10.1136/jnnp-2022-329545
  92. Bosshard N, Zbinden A, Eriksson KK, Forger F. Rituximab and canakinumab use during lactation: No detectable serum levels in breastfed infants. *Rheumatol Ther.* 2021;8(2):1043-1048. doi: 10.1007/s40744-021-00313-z
  93. Clowse ME, Forger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1890-1896. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211384
  94. Perez-Garcia LF, Roder E, Smele HTW, Goekoop R, Hazes JMW, Kok MR, et al. Paternal inflammatory arthritis is associated with a higher risk of miscarriage: Results of a large multicentre study (iFAME-Fertility). *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3390-3395. doi: 10.1093/rheumatology/keab910
  95. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Forger F, Senn A, Østensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1842-1844. doi: 10.1093/rheumatology/keab910
  96. Grosen A, Bungum M, Christensen LA, Cordelli E, Larsen OH, Leter G, et al. Semen quality and sperm DNA integrity in patients with severe active inflammatory bowel disease and effects of tumour necrosis factor-alpha inhibitors. *J Crohns Colitis.* 2019;13(5):564-571. doi: 10.1093/ecco-jcc/ijy198
  97. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: A systematic review.



- Int Braz J Urol.* 2016;42(1):11-21. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0595
98. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):961-1001. doi: 10.1093/humupd/dmaa022
  99. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(5):911-920. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.011
  100. Grosen A, Bellaguarda E, Nersting J, Hvas CL, Liljeqvist-Soltic I, Stein A, et al. Low-dose methotrexate therapy does not affect semen parameters and sperm DNA. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(7):1012-1018. doi: 10.1093/ibd/izab205
  101. Perez-Garcia LF, Roder E, Krijthe BP, Kranenburg-van Koppen LJ, van Adrichem R, Zirkzee E, et al. Is methotrexate safe for men with an immunemediated inflammatory disease and an active desire to become a father? Results of a prospective cohort study (iFAME-MTX). *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):1068-1075. doi: 10.1136/ard-2023-224032
  102. Meserve J, Luo J, Zhu W, Veeravalli N, Bandoli G, Chambers CD, et al. Paternal exposure to immunosuppressive and/or biologic agents and birth outcomes in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Gastroenterology.* 2021;161(1):107-115.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.03.020
  103. EMA. Teriflunomide (Aubagio). Summary of product characteristics. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_en.pdf) (Accessed: 1st June 2024).
  104. Barbonetti A, Tienforti D, Castellini C, Giulio FD, Muselli M, Pizzocaro A, et al. Effect of antioxidants on semen parameters in men with oligoastheno-teratozoospermia: A network meta-analysis. *Andrology.* 2024;12(3):538-552. doi: 10.1111/andr.13498
  105. Mulder RL, Font-Gonzalez A, Green DM, Loeffen EAH, Hudson MM, Loonen J, et al. Fertility preservation for male patients with childhood, adolescent, and young adult cancer: Recommendations from the PanCareLIFE Consortium and the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2021;22(2):e57-e67. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30582-9
  106. 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
  107. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2494-2500. doi: 10.1093/ibd/izyl160
  108. Giles I, Yee CS, Gordon C. Stratifying management of rheumatic disease for pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15:391-402. doi: 10.1038/s41584-019-0240-8
  109. Giles I, Thorne I, Schmidt NS, Reid C, Crossley A, Panca M, et al. The time of equipoise on the use of biological DMARDs in for inflammatory arthritis during pregnancy is finally over: A reappraisal of evidence to optimise pregnancy management. *Lancet Rheumatol.* 2024;6:e546-e559. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00097-3
  110. Bermas BL, Tassinari M, Clowse M, Chakravarty E. The new FDA labeling rule: Impact on prescribing rheumatological medications during pregnancy. *Rheumatology.* 2018;57(Suppl 5):2-8. doi: 10.1093/rheumatology/key010
  111. Andreoli L, Crisafulli F, Tincani A. Pregnancy and reproductive aspects of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29:473-479. doi: 10.1097/BOR.0000000000000415
  112. Rosta K, Binder J, Kuczwara V, Horvath M, Heinzl F, Hörhager C, et al. Periconceptional counselling in women with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *J Clin Med.* 2024;13:2483. doi: 10.3390/jcm13092483
  113. Schreiber K, Frishman M, Russell MD, Dey M, Flint J, Allen A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: Comorbidity medications used in rheumatology practice. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(4):e89-e104. doi: 10.1093/rheumatology/keac552
  114. Sammaritano LR. Contraception and preconception counseling in women with autoimmune disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;64:11-23. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2019.09.003
  115. Yeung CHT, Houle SKD, Anderson PO, Best BM, Dubinsky S, Edginton AN. Addressing maternal medication use during breastfeeding using clinical resources and a novel physiologically based pharmacokinetic model-derived metric: A qualitative study. *Front Pediatr.* 2023;11:1147566. doi: 10.3389/fped.2023.1147566
  116. Schreiber K, Graversgaard C, Hunt BJ, Wason JMS, Costedoat-Chalumeau N, Aguilera S, et al. Challenges of designing and conducting cohort studies and clinical trials in populations of pregnant people. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(8):e560-e572. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00118-8

Кошелева Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6018-3895>

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

Клименченко Н.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9901-225X>

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

# Атипичные и редкие формы системной красной волчанки, клинические проявления и терапия. Часть I. Поражения кожи

С.К. Соловьев<sup>1,2</sup>, Е.А. Асеева<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>АО «Группа компаний «Медси» 123056, Российская Федерация, Москва, Грузинский пер., 3а

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>Meds Group of Companies, JSC 123056, Russian Federation, Moscow, Gruzinsky lane, 3A

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

Поступила 09.04.2025  
Принята 11.11.2025

У большинства пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) наблюдаются различные варианты поражения кожи. Кожные проявления при красной волчанке классифицируются как специфические или неспецифические для волчанки на основе гистопатологических данных. Специфические для волчанки кожные заболевания включают хроническую кожную красную волчанку, подострую кожную красную волчанку и острую кожную красную волчанку. Неспецифические и редкие для СКВ поражения кожи чаще встречаются у пациентов с высокой активностью, а в некоторых случаях могут рассматриваться как признак другого патологического процесса, включая другие заболевания соединительной ткани. Ревматологу важно знать не только спектр типичных кожных проявлений при СКВ, но и редкие, неспецифические поражения, чтобы помочь спрогнозировать вероятность системного заболевания и обеспечить пациентам своевременную терапию с целью контроля активности болезни и предотвращения повреждений.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, поражение кожи

**Для цитирования:** Соловьев СК, Асеева ЕА. Атипичные и редкие формы системной красной волчанки, клинические проявления и терапия. Часть I. Поражения кожи. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):592–597.

## ATYPICAL AND RARE FORMS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, CLINICAL MANIFESTATIONS AND THERAPY. PART I. SKIN LESIONS

Sergey K. Solovyev<sup>1,2</sup>, Elena A. Aseeva<sup>1</sup>

Most patients with systemic lupus erythematosus (SLE) present with some form of skin involvement. Skin manifestations of lupus are classified as lupus-specific or lupus-nonspecific based on histopathologic findings. Lupus-specific skin lesions include chronic cutaneous lupus erythematosus, subacute cutaneous lupus erythematosus, and acute cutaneous lupus erythematosus. Nonspecific and rare SLE skin lesions are more common in patients with high disease activity and in some cases may be considered a sign of another pathological process, including other connective tissue diseases. It is important for the rheumatologist to be familiar not only with the spectrum of typical SLE skin manifestations but also with the rare, nonspecific lesions to help predict the likelihood of systemic disease and provide patients with timely therapy to control disease activity and prevent damage.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, skin lesions

**For citation:** Solovyev SK, Aseeva EA. Atypical and rare forms of systemic lupus erythematosus, clinical manifestations and therapy. Part I. Skin lesions. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):592–597 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-592-597

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание с необычайно широким спектром поражения внутренних органов, кожи и суставов. Так, например, клинический спектр различных поражений кожи при СКВ варьирует от изолированных бляшечных форм до распространенных изменений, при этом симптомы и клиническое течение у пациентов с СКВ могут иметь существенные различия [1].

Кожа является второй по частоте локализацией патологических изменений при СКВ. Кожные проявления возникают у 70–85% пациентов в течение болезни и являются постоянным симптомом у 25%. Они не только представляют собой значительное бремя с точки зрения психосоциального благополучия пациентов, но и приводят к существенным финансовым расходам. Больные СКВ с поражением кожи в сравнении с пациентами с гипертонией, застойной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа

имеют схожие или худшие эмоциональные компоненты качества жизни. По данным популяционных исследований, проведенных в США и Европе, заболеваемость СКВ с поражением кожи составляет 3–4 на 100 000 населения, распространенность – 70 на 100 000 населения, в то время как заболеваемость дискоидной красной волчанкой оценивается в 0,8–3,7 на 100 000 населения [1]. Не существует общепринятых критериев классификации поражения кожи при СКВ: оно классифицируется в соответствии с наиболее широко используемыми критериями, подходящими для ревматологов в повседневной клинической практике, предложенными J.N. Gilliam и R.D. Sontheimer [2], которые делят кожную волчанку на СКВ-специфические и СКВ-неспецифические кожные поражения. Раннее распознавание пациентов с кожной волчанкой с риском развития СКВ имеет важное значение. Признаки нефропатии, повышенные титры антинуклеарного фактора

(АНФ), серозит, артралгии, артрит или другие новые симптомы системного заболевания могут указывать на переход в СКВ и должны подвергаться тщательному мониторингу. Пациенты с локализованной диссеминированной красной волчанкой, гипертрофическими кожными поражениями, волчаночным панникулитом с большей вероятностью имеют волчанку, ограниченную кожей; в то время как пациенты с генерализованными формами часто соответствуют критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) для СКВ, а пациенты с острой формой красной волчанки с большей вероятностью имеют системное заболевание. Специфические для СКВ кожные проявления имеют различную клиническую морфологию, но схожие гистопатологические признаки при рутинном окрашивании гематоксилином и эозином. Эти гистологические признаки включают

лихеноидный дерматит с вакуолизацией базального слоя, апоптотические кератиноциты, инфильтрат периаднечных и периваскулярных мононуклеарных клеток, эпидермальную атрофию и утолщение базальной мембраны. Важно, что иммуноморфологическое исследование пораженных участков кожи при СКВ показывает линейное отложение IgG на границе дермы и эпидермиса при прямой иммунофлуоресценции [1]. Неспецифические для СКВ поражения кожи чаще наблюдаются во время активной фазы заболевания. Неспецифические кожные проявления включают склеродактилию, кальциноз кожи, ревматоидные узелки, крапивницу, анетодермию, черный акантоз, красный плоский лишай, многоформную эритему. Муциноз, буллезная волчанка, lupus erythematosus gyratus reperiens, (редкий паранеопластический тип кольцевидной эритемы с характерным рисунком в виде «древесного зерна»), различные варианты кольцевидной эритемы, панникулит, гиперкератоз и т. н. «волчанка обморожения» являются редкими вариантами поражения кожи при СКВ, хотя достаточно специфичны для этого заболевания [1].

### Некоторые атипичные и редкие кожные проявления системной красной волчанки

**Папулонодулярный муциноз (ПМ).** Клинические проявления: бессимптомные папулы и узелки, не различающиеся по цвету, на коже туловища и верхних конечностей (рис. 1). В 80% случаев ПМ связан с СКВ, является ее необычным кожным проявлением и обусловлен диффузным отложением муцина в дерме. ПМ может быть первым признаком болезни или первым кожным проявлением СКВ. Морфология: отложения муцина в поверхностной и средней дерме, периваскулярном лимфоцитарном инфильтрате и нормальном эпидермисе, линейные или зернистые отложения IgG, IgM и C3 в дермально-эпидермальном соединении [3–5].

**Линейное поражение кожи (ЛП)** — очень редкий вариант СКВ, который встречается преимущественно у детей и проявляется вдоль линий Блашко (они имеют V-образную форму на спине, S-образные завитки на груди и боках и волнистые очертания на голове), особенно на лице, реже — на туловище и конечностях (рис. 2). Менее 2% случаев возникают у детей в возрасте до 10 лет. ЛП с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, не провоцируется ультрафиолетовым облучением (УФО). Наличие ЛП ассоциировано с более благоприятным течением СКВ. Морфологические изменения в основном соответствуют дискоидной красной волчанке [6, 7].

**Буллезная форма (БФ) поражения кожи** — редкая форма СКВ, ассоциированная с аутоантителами против компонентов дермально-эпидермального соединения. Формируются рассеянные везикулы и буллы, превращающиеся в эрозии и корки; чаще на открытых местах кожи. Они могут заживать с остаточной гиперпигментацией и рубцеванием (рис. 3). БФ СКВ может быть начальным проявлением болезни или развивается на фоне обострения СКВ, что наиболее часто наблюдается при активном волчаночном нефрите. Морфология: выявляются субэпидермальная булла, поверхностный дермальный периваскулярный нейтрофильный инфильтрат, нейтрофильные микроабсцессы, ядерная «пыль» в нейтрофилах, обильные отложения муцина и IgG и/или IgM, IgA и C3 в дермально-эпидермальном соединении [8–10].



Рис. 1. Папулонодулярный муциноз [4]



Рис. 2. Линейное поражение кожи [6]



Рис. 3. Буллезное поражение кожи [8]





Рис. 4. Эритродерма [11]

Эритродерма (ЭД) — очень редкое проявление СКВ; обычно возникает после воздействия УФО. При клиническом исследовании наблюдается генерализованная эксфолиативная эритродермия (рис. 4). На сегодняшний день было зарегистрировано всего три случая ЭД. Диагноз ЭД следует подозревать в тех случаях, когда отсутствует очевидная причина ее развития, если анамнез предполагает связь с воздействием УФО, выявляются АНФ, антитела к Ro/SS-A, а при иммуноморфологическом исследовании отмечаются зернистые отложения IgG, IgM и комплексов вдоль базальной мембраны [11–13].

**Гипертрофическая форма поражения.** Редкая, но хорошо описанная форма СКВ с выраженными гиперкератотическими поражениями кожи с застойными краями и центральной атрофией, чаще на лице и разгибательных поверхностях конечностей, подошвах и ладонях, с развитием кератодермии (рис. 5). Морфология: плотный периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат, коллоидные тельца,

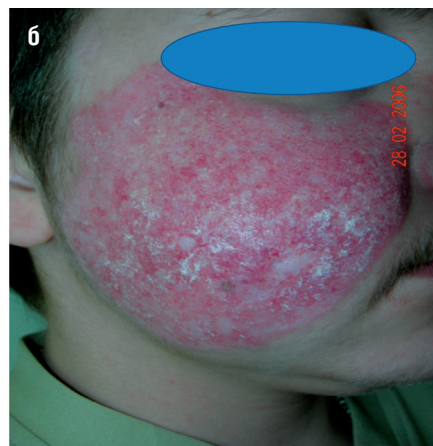


Рис. 5. Гипертрофическое поражение кожи: а – фото из [14]; б – фото из архива лаборатории тромбовоспаления НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая – д.м.н., профессор Т.М. Решетняк)



Рис. 6. *Lupus erythematosus gyratus repens* – рецидивирующая красная волчанка, подострая кожная красная волчанка, кольцевидная форма (фото из архива лаборатории тромбовоспаления НИИР им. В.А. Насоновой; заведующая – д.м.н., профессор Т.М. Решетняк)

вакуольная дегенерация дермально-эпидермального стыка. Иммуноморфология: отложения IgG, IgM, C3 на базальной мембране [14, 15].

**Полная эритематозная волчанка (*Lupus erythematosus gyratus repens*)** — очень редкий вариант СКВ, характеризующийся концентрической, серпигинозной мигрирующей эритемой с некоторыми мелкими ведущими чешуйками, создающими рисунок древесных волокон (рис. 6). В большинстве случаев сообщается о связи со злокачественным новообразованием. «*Lupus erythematosus gyratus repens*» рассматривается как клинический и гистологический кольцевой вариант подострой кожной красной волчанки и была описана в 1975 г. J. Helwitt и соавт. [16]. По морфологической картине не отличается от изменений, встречающихся при типичной СКВ [17, 18].

**Кольцевидная центробежная эритема (псориазоформная).** Часто ассоциирована с синдромом Шегрена. Проявляется в виде кольцевидных эритематозных бляшек с отступающими чешуйками (рис. 7).



Рис. 7. Кольцевидная центробежная эритема (псориазоформная) (фото из архива лаборатории тромбовоспаления НИИР им. В.А. Насоновой; заведующая – д.м.н., профессор Т.М. Решетняк)





Рис. 8. Моногенная волчанка [21]

Морфология: вакуолярное изменение базального слоя клеток с субэпидермальными, периваскулярными и периаппендикулярными лимфоцитарными инфильтратами, обилие муцина в дерме [19, 20].

**Моногенная волчанка (МВ)** — это форма СКВ, возникающая из-за мутаций одного гена. Ее возникновение связано с нарушением регуляции пути интерферона I типа и контрольными точками развития В-клеток [21, 22]. МВ обычно характеризуется ранним началом, в течение первых 5 лет жизни, с тяжелыми клиническими проявлениями, особенно затрагивающими центральную нервную систему, почки, суставы и кожу. Кожные проявления характеризуются наличием болезненных синевато-красных папулезных или узелковых изменений в акральных местах (пальцы рук, ног, нос, щеки и уши), которые имеют тенденцию к изъязвлению и провоцируются воздействием холода и влаги (рис. 8). Помимо артралгий, нет никаких признаков системного заболевания. При гистологическом исследовании определяется глубокий воспалительный инфильтрат с периваскулярным распределением, гранулярными отложениями иммуноглобулинов и комплемента вдоль базальной мембраны.

**Панникулит** при СКВ наблюдается преимущественно у женщин среднего возраста. Обычно поражаются проксимальные отделы конечностей, лицо и спина (рис. 9). У большинства пациентов (62%) панникулит развивается

после возникновения основных проявлений СКВ. Частота панникулита при СКВ составляет около 1–3%. При этом прогноз СКВ часто более благоприятный, с редким развитием поражения почек и центральной нервной системы. Но есть описания случаев развития панникулита при тяжелом течении СКВ с поражением почек и пневмонитом [23–26].

Алгоритм лечения поражения кожи при СКВ основан на европейских рекомендациях и рекомендациях Ассоциации ревматологов России [27–29]. Важным компонентом лечения патологии кожи при СКВ является профилактика с агрессивными мерами защиты от солнца, включая защитную одежду, избегание воздействия в часы пикового солнечного света и ежедневное использование солнцезащитных кремов широкого спектра UVA/UVB с SPF 70 или выше. Добавки витамина D следует рассматривать для всех пациентов, особенно когда его уровни в сыворотке крови ниже нормы. Топические формы глюкокортикоидов (ГК) могут использоваться при ограниченном кожном поражении или в качестве дополнительной терапии вместе с системными средствами. Как и при назначении системных ГК, следует использовать наименее мощное воздействие в течение как можно более короткого периода времени, чтобы снизить риск местных осложнений, таких как стероидная атрофия и телеангиэктазии. Обычно используется начальный режим применения топического ГК средней силы (класс III), такого как триамцинолона ацетонид 0,1 %, ежедневно наносимого на пораженную кожу, особенно на участки за пределами лица. Если это не обеспечивает достаточного эффекта, следует рассмотреть более мощный топический ГК, такой как клобетазола пропионат 0,05 % или бетаметазона дипропионат 0,05 % (класс I). Когда топические ГК класса I–III обеспечивают клиническую эффективность в чувствительных областях, таких как лицо, можно свести к минимуму вероятность развития кожной атрофии от долгосрочной терапии, чередуя топические ГК каждые 2 недели с топическим ингибитором кальциневрина, таким как крем пимекролимуса или мазь такролимуса. Ингибиторы кальциневрина рекомендуются в качестве альтернативных топических терапевтических вариантов первой или второй линии, особенно на лице, на основании результатов рандомизированных клинических испытаний. Резистентность к гидроксихлорохину и топическим ГК требует применения иммунодепрессантов, включая метотрексат



Рис. 9. Панникулит: а – фото из [23,24,25]; б – фото из архива лаборатории тромбовоспаления НИИР им. В.А. Насоновой (заведующая – д.м.н., профессор Т.М. Решетняк)

(МТ), микофенолата мофетил (ММФ) или азатиоприн [30]. Дапсон может быть эффективен при лечении буллезной волчанки, панникулита и, в некоторых случаях, дискоидного поражения кожи. Несколько исследований продемонстрировали значительное улучшение показателей активности поражения кожи при назначении белимумаба и ритуксимаба [31–34]. Анифролумаб, препарат, недавно одобренный Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения СКВ, в исследовании фазы III продемонстрировал преимущество перед плацебо в улучшении кожных проявлений [35, 36]. Опыт отечественных ревматологов подтверждает высокую эффективность анифролумаба у пациентов с СКВ с поражением кожи, в том числе и оценивавшимся с помощью индекса CLASI (Cutaneous Lupus Disease Area and Severity Index) и его модифицированной версии R-CLASI (Revised CLASI) [37, 38].

### Заключение

Своевременное распознавание атипичных проявлений поражения кожи при СКВ может способствовать ранней диагностике и своевременному назначению патогенетической терапии. Диагноз должен быть уста-

новлен на основании характерной клинической картины и подтвержден гистологическим исследованием биоптата кожи. Большинство редких вариантов поражения кожи приводятся в классификационных критериях СКВ 2012 г. [39]. Количественная оценка поражения кожи при СКВ проводится с помощью специальных индексов активности [40]. Раннее распознавание редких вариантов поражения кожи может помочь в определении оптимальной тактики терапии, контроле прогрессирования заболевания и предотвращении развития необратимых повреждений.

Статья подготовлена в рамках фундаментального исследования № 122040400024-7.

### 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 получили гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis*. 1982;8(1):207–218.
- Luo SY, Wang QX, Zhou KY, Deng LJ, Fang S. Papulonodular mucinosis: A systematic review on clinicopathologic characteristics, course and treatment options. *J Disch Dermatol Ges*. 2025 Jan 8. doi: 10.1111/ddg.15607
- Lee WJ, Park GH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC, et al. Papular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Dermatol*. 2008;20(4):233–236. doi: 10.5021/ad.2008.20.4.233
- Ortiz VG, Krishnan RS, Chen LL, Hsu S. Papulonodular mucinosis in systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J*. 2004;10(2):16.
- Lim D, Hatami A, Kokta V, Piram M. Linear cutaneous lupus erythematosus in children — report of two cases and review of the literature: A case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:2050313X20979206. doi: 10.1177/2050313X20979206
- Bouzit N, Grézard P, Wolf F, Balme B, Perrot H. Linear cutaneous lupus erythematosus in an adult. *Dermatology*. 1999;199(1):60–62. doi: 10.1159/000018181
- Momen T, Madihi Y. Bullous systemic lupus erythematosus and lupus nephritis in a young girl. *Oman Med J*. 2016;31(6):453–455. doi: 10.5001/omj.2016.91
- Buchner SH, Malta K, Wang S, Guevara A, Glickman C, Hookim K, et al. An unusual presentation of cutaneous bullous lupus. *Cureus*. 2024;16(11):e74140. doi: 10.7759/cureus.74140
- Żychowska M, Batycka-Baran A, Maj J, Baran W. Bullous systemic lupus erythematosus associated with increased activity of lupus nephritis: A case report and review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(4):431–433. doi: 10.5114/ada.2018.77676
- Kalavala M, Shah V, Blackford S. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32(4):388–390. doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02410.x
- Pai VV, Naveen K, Athanikar S, Dinesh U, Reshme P, Divyashree R. Subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as erythroderma. *Indian J Dermatol*. 2014;59(6):634. doi: 10.4103/0019-5154.143589
- Mutasim DF. Severe subacute cutaneous lupus erythematosus presenting with generalized erythroderma and bullae. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(6):947–949. doi: 10.1067/mjd.2003.244
- Hughes M, Gardner JM, Gao L. Case report: A case of hypertrophic lupus erythematosus with negative CD123 staining and absence of transepidermal elimination of elastin. *F1000Res*. 2014;3:76. doi: 10.12688/f1000research.3267.2
- Kuhn A, Schuppe HC, Ruzicka T, Lehmann P. Seltene kutane Manifestationen des Lupus erythematosus. Eine klinische Übersicht [Rare cutaneous manifestations of lupus erythematosus. A clinical overview]. *Hautarzt*. 2000;51(11):818–825 (In German). doi: 10.1007/s001050051224
- Helwitt J, Benveniste M, Kaufmann P, Lessana-Leibowitch M. Les éruptions figurées centrifuges au cours du lupus érythémateux: A propos d'un cas de lupus érythémateux gyrateur repens. *Ann Dermatol Syph*. 1975;102:481–489.
- Kreft B, Marsch WC. Lupus erythematosus gyrateus repens. *Eur J Dermatol*. 2007;17(1):79–82. doi: 10.1684/ejd.2007.0192
- Ufkes N. Erythema gyrateum repens. *Drugs & Diseases Dermatology*. Medscape. 2019 Mar 27.
- Ruzicka T, Faes J, Bergner T, Peter RU, Braun-Falco O. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: A variant of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(3):557–560. doi: 10.1016/0190-9622(91)70239-x
- de Winter S, van Buchem MA, Vermeer MH. Annular erythema of Sjögren's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1604. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68698-4
- Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: Dissecting heterogeneity. *Autoimmun Rev*. 2019;18(10):102361. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102361
- Postal M, Vivaldo JF, Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Appenzeller S, Niewold TB. Type I interferon in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol*. 2020;67:87–94. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.014
- Rangel LK, Villa-Ruiz C, Lo K, Cobos G, Lo Sicco K, Vleugels RA, et al. Clinical Characteristics of lupus erythematosus panniculitis/profundus: A retrospective review of 61 patients. *JAMA Dermatol*. 2020;156(11):1264–1266. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2797

24. Castrillón MA, Murrell DF. Lupus profundus limited to a site of trauma: Case report and review of the literature. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(2):117-120. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.03.002
25. Zhang R, Dang X, Shuai L, He Q, He X, Yi Z. Lupus erythematosus panniculitis in a 10-year-old female child with severe systemic lupus erythematosus: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(3):e9571. doi: 10.1097/MD.00000000000009571
26. Егорова ОН, Никишина НЮ, Белов БС. Люпус-панникулит: трудности диагностики. *Современная ревматология*. 2019;13(3): 66-70. [Egorova ON, Nikishina NY, Belov BS. Lupus panniculitis: Diagnostic difficulties. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3): 66-70 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-471-477
27. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Francés C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):389-404. doi: 10.1111/jdv.14053
28. Kostopoulou M, Mukhtyar CB, Bertsias G, Boumpas DT, Faniourakis A. Management of systemic lupus erythematosus: A systematic literature review informing the 2023 update of the EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(11):1489-1501. doi: 10.1136/ard-2023-225319
29. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии, утвержденные Ассоциацией ревматологов России АРР. М.;2016. [Federal clinical guidelines for rheumatology approved by the Association of Rheumatologist of Russia. Moscow;2016 (In Russ.)]. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/> (Accessed: 24th March 2025).
30. Borucki R, Werth VP. Expert perspective: An evidence-based approach to refractory cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(11):1777-1785. doi: 10.1002/art.41480
31. Iaccarino L, Bettio S, Reggia R, Zen M, Frassi M, Andreoli L, et al. Effects of belimumab on flare rate and expected damage progression in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(1):115-123. doi: 10.1002/acr.22971
32. Hofmann SC, Leandro MJ, Morris SD, Isenberg DA. Effects of rituximab-based B-cell depletion therapy on skin manifestations of lupus erythematosus – report of 17 cases and review of the literature. *Lupus*. 2013;22(9):932-939. doi: 10.1177/0961203313497115
33. Quelhas da Costa R, Aguirre-Alastuey ME, Isenberg DA, Saracino AM. Assessment of response to B-cell depletion using rituximab in cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1432-1440. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3793
34. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief report: Responses to rituximab suggest B cell-independent inflammation in cutaneous systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1586-1591. doi: 10.1002/art.39085
35. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez 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
36. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
37. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Шкиреева СЮ, Лиля АМ. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. *Современная ревматология*. 2023;17(6):14-21. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, 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
38. Решетняк ТМ, Асеева ЕА, Шумилова АА, Никишина НЮ, Гухова СИ, Шкиреева СЮ, и др. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). *Современная ревматология*. 2024;18(2):16-24. [Reshetnyak TM, Aseeva EA, Shumilova AA, 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
39. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
40. 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, Travkiva EI, Reshetnyak TM. Indexes of skin activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus – CLASI and R-CLASI. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):203-215 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-203-215

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

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



# Резистентный к терапии псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом

Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Т.В. Коротаева<sup>1</sup>, Е.Е. Губарь<sup>1</sup>, Ю.Л. Корсакова<sup>1</sup>, Л.Д. Воробьева<sup>1</sup>,  
П.О. Трemasкина<sup>1</sup>, А.В. Петров<sup>2</sup>, И.М. Патрикеева<sup>3</sup>, И.Ф. Умнова<sup>4</sup>, В.Н. Сороцкая<sup>5</sup>,  
И.Н. Приставский<sup>6</sup>, М.В. Седунова<sup>6</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,7</sup>

**Цель исследования** — охарактеризовать резистентных к терапии пациентов с псориатическим артритом (ПсА).

**Материал и методы.** В исследование включено 459 пациентов (213 мужчин и 246 женщин) с ПсА, наблюдавшихся в Общероссийском регистре больных ПсА. Резистентные к лечению пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли пациенты с трудным для лечения (D2T, difficult-to-treat) ПсА, признаком которого являлась неэффективность  $\geq 2$  генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБВП) с различным механизмом действия, включая ингибиторы (и) фактора некроза опухоли  $\alpha$  (иФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ) 17 (иИЛ17), иИЛ12/23, иИЛ13 и Янус-киназа (иЯК) в течение 2 лет наблюдения. Во вторую группу включались пациенты со сложным для ведения (C2M, complex-to-manage) ПсА, который диагностировался при неэффективности  $\geq 2$  ГИБП/тсБВП и наличии дополнительных факторов, таких как отсутствие доступа к лечению, противопоказания для назначения или непереносимость необходимых препаратов. Характеристики пациентов с D2T и C2M сравнивались друг с другом и с данными пациентов, ответивших на терапию. Всем больным проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование, регистрировались сопутствующие заболевания. Активность заболевания оценивали с использованием индекса DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) и критериев минимальной активности болезни.

**Результаты.** 352 (76,7%) пациента (163 мужчины и 189 женщин) ответили на первый ГИБП, 107 (23,3%) были резистентны к лечению. У 53 из них (11,5% от всех участвовавших в исследовании, включая 26 мужчин и 27 женщин) выявлен D2T ПсА, у 54 (11,8%; 24 мужчины и 30 женщин) — C2M ПсА. Сравнительный анализ, проведенный среди 107 резистентных и 352 ответивших на лечение пациентов с ПсА, показал, что резистентные пациенты статистически значимо чаще имели энтезит ( $p=0,002$ ), дактилит ( $p=0,004$ ), депрессию ( $p=0,002$ ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) ( $p=0,031$ ) и  $\geq 2$  коморбидных заболеваний ( $p=0,045$ ), чем ответившие на лечение. Сравнительный анализ, проведенный среди 54 случаев C2M ПсА и 53 случаев D2T ПсА, показал, что C2M-пациенты статистически значимо чаще имели боль/дискомфорт ( $p=0,024$ ) и депрессию ( $p=0,04$ ), статистически значимо реже — энтезит ( $p=0,001$ ) и дактилит ( $p=0,04$ ), чем пациенты с D2T ПсА.

**Заключение.** В реальной клинической практике резистентные к лечению пациенты с ПсА встречаются в 23,3% случаев, среди них C2M-больные составляют 11,8%, а D2T — 11,5% случаев. Резистентные пациенты по сравнению с отвечающими на терапию характеризуются более высокой частотой дактилита, энтезитов и различной коморбидной патологии, главным образом депрессии и ССЗ. У C2M-пациентов по сравнению с D2T-пациентами выше уровень боли/дискомфорта, чаще встречается депрессия, но реже — энтезиты и дактилит.

**Ключевые слова:** резистентный к лечению псориатический артрит, сложный для ведения и трудный для лечения псориатический артрит

**Для цитирования:** Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Воробьева ЛД, Трemasкина ПО, Петров АВ, Патрикеева ИМ, Умнова ИФ, Сороцкая ВН, Приставский ИН, Седунова МВ, Насонов ЕЛ. Резистентный к терапии псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):598–603.

## RESISTANT TO THERAPY PSORIATIC ARTHRITIS. DATA FROM RUSSIAN REGISTRY OF PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS

Elena Yu. Loginova<sup>1</sup>, Tatiana V. Korotaeva<sup>1</sup>, Elena E. Gubar<sup>1</sup>, Yulia L. Korsakova<sup>1</sup>, Lyubov D. Vorobieva<sup>1</sup>,  
Polina O. Tremaskina<sup>1</sup>, Andrey V. Petrov<sup>2</sup>, Irina M. Patrikeeva<sup>3</sup>, Irina F. Umnova<sup>4</sup>, Valentina N. Sorotskaya<sup>5</sup>,  
Igor N. Pristavsky<sup>6</sup>, Mariia V. Sedunova<sup>6</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,7</sup>

**The aim** — to identify clinical characteristics of resistant to therapy psoriatic arthritis (PsA) patients.

**Material and methods.** 459 patients (M/F=213/246), mean age 46.1 $\pm$ 12.5 years (yrs) with PsA treated by biologic or target synthetic (b/ts) disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) within 2 yrs were included. Difficult-to-treat (D2T) PsA was defined as failure of  $\geq 2$  b/tsDMARDs with different mechanism of action among tumor necrosis factor (TNF) inhibitors, anti-interleukin (IL) 17, anti-IL12/23, anti-IL13 and Janus kinase (JAK) inhibitors within 2 yrs of follow-up. Complex-to-manage (C2M) PsA was defined as failure of  $\geq 2$  b/tsDMARDs and includes additional factors such as lack of access to treatment or contraindication or intolerance. D2T and C2M patient's characteristics were compared with each other and with responders to therapy (non-D2T) patients using statistical tests.

**Results.** 352 (76.7%) patients (M/F=163/189) responded to the first b/tsDMARDs. 107 (23.3%) patients were resistant to treatment. Of these, 53 (11.5% of all those included in the study) (M/F=26/27) were identified as D2T and 54 (11.8%) (M/F=24/30) as C2M. A comparative analysis performed of 107 resistant and 352 responding patients with PsA showed that PsA-resistant patients had a significantly more often enthesitis 31% vs 17% ( $p=0.002$ ), dactylitis 34% vs 20% ( $p=0.004$ ), depression 30% vs 19% ( $p=0.002$ ), cardiovascular diseases 28% vs 40% ( $p=0.031$ )

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ГБУЗ РК «Клиническая больница им. Н.А. Семашко» 297501, Российская Федерация, Симферополь, Московское шоссе, 12-й километр  
<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» 625023, Российская Федерация, Тюмень, ул. Юрия Семовских, 10  
<sup>4</sup>БУЗОО «Областная клиническая больница» 644111, Российская Федерация, Омск, ул. Березовая, 3, корп. 1  
<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Тулский государственный университет» 300012, Российская Федерация, Тула, просп. Ленина, 92  
<sup>6</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъяческая, 30  
<sup>7</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

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



<sup>2</sup>Clinical Hospital named after N.A. Semashko 297501, Russian Federation, Simferopol, Moskovskoye Highway, 12<sup>th</sup> kilometer

<sup>3</sup>Tyumen Regional Clinical Hospital N 1 625023, Russian Federation, Tyumen, Yuriya Semovskikh str., 10

<sup>4</sup>Omsk Regional Clinical Hospital 644111, Russian Federation, Omsk, Berezhovaya str., 3, korpus 1

<sup>5</sup>Tula State University 300012, Russian Federation, Tula, Lenina avenue, 92

<sup>6</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 named after V.A. Nasonova 190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>7</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

**Контакты:** Логинова Елена Юрьевна, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)  
**Contacts:** Elena Loginova, [eyloginova@mail.ru](mailto:eyloginova@mail.ru)

**Поступила** 04.06.2025

**Принята** 11.11.2025

and  $\geq 2$  comorbidities 39% vs 51% ( $p=0.045$ ), than those who responded to treatment. A comparative analysis performed of 54 C2M PsA and 53 D2T PsA showed that C2M patients had a significantly more often pain/discomfort 43% vs 19% ( $p=0.024$ ) and depression 41% vs 19% ( $p=0.04$ ), significantly less often enthesitis 15% vs 47% ( $p=0.001$ ) and dactylitis 24% vs 43% ( $p=0.04$ ) than D2T PsA.

**Conclusions.** In real clinical practice treatment-resistant PsA patients occur in quarter (23.3%) cases, of them D2T PsA patients – in 11.5% and C2M – in 11.8% cases. Treatment-resistant PsA patients compared with responders to therapy are characterized by presence of enthesitis, dactylitis and various comorbidities mainly depression and cardiovascular disease. C2M PsA patients compared with D2T PsA are characterized by presence of pain/discomfort and depression.

**Key words:** treatment-resistant psoriatic arthritis, difficult-to-treat and complex-to-manage psoriatic arthritis

**For citation:** Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Vorobieva LD, Tremaskina PO, Petrov AV, Patrikeeva IM, Umnova IF, Sorotskaya VN, Pristavsky IN, Sedunova MV, Nasonov EL. Resistant to therapy psoriatic arthritis. Data from Russian Registry of psoriatic arthritis patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):598–603 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-598-603

Псориатический артрит (ПсА) — это гетерогенное иммуновоспалительное заболевание, которое обычно характеризуется широким спектром клинических проявлений, включая периферический артрит, спондилит, дактилит, энтезит, поражение кожи и ногтей [1]. ПсА сопровождается рядом сопутствующих заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертонию, метаболический синдром, жировую дистрофию печени, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и фибромиалгию [2]. ПсА связан с рядом психосоциальных состояний, включая нарушения сна, тревогу, депрессию и плохое настроение, изменения в поведении, негативное восприятие своего тела и снижение производительности труда [3].

Лечение ПсА является сложной задачей из-за гетерогенной природы заболевания и связи с сопутствующими сердечно-сосудистыми, психологическими и метаболическими нарушениями, что оказывает влияние на выбор терапии и ее эффективность. Несмотря на значительные успехи в лечении ПсА, многие пациенты не достигают ремиссии или минимальной активности болезни (МАБ) и проходят курс лечения несколькими генно-инженерными биологическими (ГИБП) или таргетными синтетическими (тс) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП). По данным систематического обзора и метаанализа, оценившего 258 публикаций, ремиссия по DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) отмечалась всего в 23,1% случаев [4], а МАБ была достигнута в среднем у 17–35% больных [5]. Такие факторы, как активность заболевания, сопутствующие заболевания, неблагоприятные реакции (НР) на терапию и ограниченная доступность лечения, способствуют возникновению этих проблем [6, 7].

Рабочая группа Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Association for Rheumatology) в 2021 г. предложила определение трудного для лечения (D2T, difficult-to-treat) большого ревматоидным артритом

(РА) — это пациенты с сохранением симптомов и/или признаков болезни, с неэффективностью по крайней мере двух ГИБП или тсБПВП с различными механизмами действия после неэффективности обычных синтетических (с) БПВП [8]. Это определение также включает условие, согласно которому заболевание считается проблемным либо ревматологом, либо пациентом [8].

Единого мнения по определению D2T при ПсА пока не достигнуто. Ряд исследователей предлагает разделить клиническую гетерогенность ПсА и различные основные факторы резистентности к лечению, включив в определение описание причин неудачи терапии из списка предопределенных категорий: 1) из-за сопутствующих заболеваний, которые поддерживают воспаление; 2) из-за сопутствующих заболеваний, которые усиливают боль и инвалидность; 3) из-за других сопутствующих ревматических заболеваний; 4) из-за резистентности к терапии одного или нескольких доменов заболевания [9].

Группа по исследованию и оценке псориаза и ПсА (GRAPPA, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) инициировала ключевой проект по определению D2T ПсА. Анализ литературы по этой проблеме позволил ввести термин «сложный для ведения» (C2M, complex-to-manage) ПсА, который охватывает включение таких факторов, как депрессия, усталость, сопутствующие заболевания, отсутствие доступа к лечению, противопоказания или непереносимость лекарственных средств (ЛС), что может способствовать сохранению негативных симптомов или ограничениям лечения. Понимание и определение D2T и C2M ПсА имеет важное значение для решения проблем, с которыми сталкивается значительная подгруппа пациентов, чье состояние не поддается адекватному лечению стандартными методами [10]. Выявление основных причин повторяющихся терапевтических неудач является актуальной проблемой лечения больных ПсА.

**Цель** исследования — охарактеризовать резистентных к терапии пациентов с псориатическим артритом в реальной клинической практике.

### Материал и методы

В исследование включено 459 пациентов (213 мужчин и 246 женщин) с ПсА, соответствующих критериям CASPAR (Classification criteria for Psoriatic ARthritis) [11], получавших ГИБП или тсБПВП в связи с неэффективностью сБПВП и наблюдавшихся в Общероссийском регистре больных ПсА в течение 2 и более лет. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в Регистре. Средний возраст больных составил  $46,1 \pm 12,5$  года. Резистентные к лечению пациенты соответствовали критериям D2T, модифицированным для ПсА [12]. Они были разделены на две группы: 1-я группа — D2T ПсА, который определяли как неэффективность  $\geq 2$  ГИБП или тсБПВП с различным механизмом действия среди ингибиторов (и) фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), или интерлейкина (ИЛ) 17, ИЛ-12/23, ИЛ-23, или Янус-киназ (JAK, Janus kinase) в течение 2 лет наблюдения; 2-я группа — С2М ПсА, который, помимо неэффективности  $\geq 2$  ГИБП/тсБПВП, характеризовался также дополнительными факторами, такими как отсутствие доступа к лечению, противопоказания или непереносимость ЛС. Пациенты с D2T и С2М ПсА сравнивались друг с другом и с пациентами, ответившими на терапию 1–2 ГИБП/тсБПВП и сохранявшими ремиссию/низкую активность заболевания по DAPSA или МАБ в течение всего срока наблюдения.

Исходно и каждые 6 месяцев пациентам проводилось стандартное клиническое обследование для оценки активности ПсА. Определяли число болезненных суставов (ЧБС) из 68, число припухших суставов (ЧПС) из 66, оценку боли (ОБ) в суставах, активность заболевания по мнению пациента (ОЗП) и врача с помощью визуальной аналоговой шкалы (мм). Оценивалось состояние энтезисов с помощью индекса LEI (Leeds Enthesitis Index) по результатам исследования латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости, места прикрепления Ахиллова сухожилия. В дополнение к LEI исследовалось место прикрепления подошвенной фасции к пяточной кости с двух сторон. Оценивали число пальцев с дактилитом, максимальный счет — 20. Определяли функциональный индекс НАQ (Health Assessment Questionnaire), а также уровень С-реактивного белка (СРБ, мг/л) в сыворотке крови и скорость оседания эритроцитов по Вестергрену (СОЭ, мм/ч).

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Нормальным считали  $\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ ; ИМТ от 25 до 30  $\text{кг/м}^2$  расценивался как показатель избыточного веса; ожирение диагностировалось при  $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ .

Площадь псориатического поражения кожи определяли по BSA (Body Surface Area; от 0 до 100%). При  $\text{BSA} > 3\%$  определяли индекс активности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Activity and Severity Index) от 0 до 72 баллов. Считали, что  $\text{PASI} < 5$  или  $\text{BSA} < 5$  соответствует низкой,  $5 \leq \text{PASI} \leq 10$  или  $5 \leq \text{BSA} \leq 10$  — умеренной,  $\text{PASI} > 10$  или  $\text{BSA} > 10$  — высокой активности псориаза.

Активность ПсА определяли по индексу DAPSA.  $\text{DAPSA} = \text{ЧБС} + \text{ЧПС} + \text{ОБ} + \text{ОЗП} + \text{СРБ (мг/дл)}$  [13].  $\text{DAPSA} > 28$  соответствовал высокой, от 15 до 28 — умеренной, от 5 до 14 — низкой активности, от 0 до 4 — ремиссии.

Для оценки активности использовали также критерии МАБ:  $\text{ЧБС} \leq 1$ ,  $\text{ЧПС} \leq 1$ ,  $\text{PASI} \leq 1$  или  $\text{BSA} \leq 3$ ,  $\text{боль} \leq 15 \text{ мм}$ ,  $\text{ОЗП} \leq 20 \text{ мм}$ ,  $\text{НАQ} \leq 0,5$ , число воспаленных энтезисов  $\leq 1$  [13].

Эффективность терапии оценивали по достижению ремиссии или низкой активности болезни (НАБ) по DAPSA и МАБ (5 из 7 критериев) [14].

Учитывали наличие сопутствующих заболеваний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра при обследовании, по медицинской документации и данным анамнеза.

Статистическая обработка была выполнена с использованием пакета программ Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США). При этом рассчитывали частоты качественных признаков, средние значения количественных показателей (M, mean) и их стандартное отклонение (SD, standard deviation). При отличии распределения количественного показателя от нормального рассчитывали медиану (Me, median), 25-й и 75-й перцентили. Сравнение групп по качественным параметрам проводили с использованием двустороннего z-критерия и точного критерия Фишера (при значениях ожидаемых частот  $< 5$ ). Межгрупповые сравнения по количественным показателям выполняли с использованием непараметрического критерия Манна — Уитни, анализ динамики количественных данных проводили с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

По данным Общероссийского регистра, 352 (76,7%) из 459 больных ПсА (163 мужчины и 189 женщин) ответили на терапию первым или вторым ГИБП/тсБПВП и сохраняли ремиссию/низкую активность заболевания по DAPSA или МАБ в течение 2 и более лет наблюдения. Они составили группу ответивших на терапию пациентов с ПсА. 107 (23,3%) больных ПсА были резистентны к проводимой терапии двумя и более ГИБП/тсБПВП в течение всего срока наблюдения. 53 из них (11,5% от всех включенных в исследование; 26 мужчин и 27 женщин) были отнесены в группу D2T ПсА, 54 (11,8%; 24 мужчины и 30 женщин) — в группу С2М ПсА. Мы сравнили по основным клиническим показателям на последнем визите группу резистентных к терапии пациентов ( $n=107$ ) и пациентов, ответивших на лечение ГИБП или тсБПВП ( $n=352$ ).

Резистентные к лечению пациенты статистически значимо чаще, чем ответившие на терапию, имели энтезит (31% и 17% соответственно;  $p=0,002$ ), дактилит (34% и 20% соответственно;  $p=0,004$ ), депрессию (30% и 19% соответственно;  $p=0,002$ ), ССЗ (преимущественно артериальную гипертензию; 40% и 28% соответственно;  $p=0,031$ ) и 2 и более коморбидных заболевания (51% и 39% соответственно;  $p=0,045$ ) (табл. 1).

Сравнительный анализ, проведенный среди 54 С2М и 53 D2T больных ПсА, показал, что сложные для ведения пациенты статистически значимо чаще имели боль/дискомфорт (в 43% и 19% случаев соответственно;  $p=0,024$ ) и депрессию (в 41% и 19% случаев соответственно;  $p=0,04$ ), статистически значимо реже — энтезит (в 15% и 47% случаев соответственно;  $p=0,001$ ) и дактилит (в 24% и 43% случаев соответственно;  $p=0,04$ ), чем D2T пациенты с ПсА (табл. 2). Статистически значимых различий по возрасту и длительности болезни между пациентами обеих групп не было выявлено.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика пациентов с псориатическим артритом, ответивших на терапию и резистентных к терапии ( $n=459$ ),  $n$  (%)

Показатели	Пациенты, ответившие на терапию ( $n=352$ )	Пациенты, резистентные к терапии ( $n=107$ )	$p$
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	114 (32)	37 (35)	>0,05
2 и более коморбидных заболеваний	138 (39)	54 (51)	<b>0,045</b>
Депрессия	68 (19)	32 (30)	<b>0,02</b>
Артрит	143 (41)	51 (48)	>0,05
Спондилит/сacroиит	64 (18)	15 (14)	>0,05
Энтезит	61 (17)	33 (31)	<b>0,02</b>
Дактилит	71 (20)	36 (37)	<b>0,04</b>
Метаболический синдром	24 (7)	11 (10)	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	100 (28)	43 (40)	<b>0,031</b>
Неалкогольное поражение печени	21 (6)	10 (9)	>0,05
Поражение ногтевых пластин	147 (42)	36 (34)	>0,05
Боль/дискомфорт	86 (24)	33 (31)	>0,05
Женщины	163 (46)	50 (47)	>0,05
BSA > 10%	66 (19)	25 (23)	>0,05

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; BSA – Body Surface Area

## Обсуждение

Несмотря на значительный прогресс в лечении ПсА, достижение эффективного контроля заболевания по-прежнему является серьезной проблемой [5]. Цели терапии – ремиссия, НАБ или МАБ болезни – достигают от 40% до 70% пациентов с ПсА как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике [15–17]. Резистентность к терапии у пациентов с ПсА может быть связана с различными факторами, среди которых рассматривают клиническую гетерогенность, наличие сопутствующих заболеваний [2], противопоказания к назначению или непереносимость ЛС, а также отсутствие доступа к лечению по немедицинским причинам. Предложенные GRAPPA термины D2T и C2M призваны помочь врачам определить пациентов, которые не отвечают на стандартную терапию, и выработать правильный подход к их лечению, используя как фармакологические, так и нефармакологические методы.

В настоящем исследовании резистентными к терапии оказались почти четверть пациентов (23,3%), что сопоставимо с данными различных европейских когорт больных ПсА, наблюдавшихся от 6 месяцев до 2 лет, где частота D2T варьировала от 11,3% до 33,9% [12, 18–22]. В Нью-Йоркской когорте, где резистентными к лечению считали пациентов с неэффективностью 4 и более тБПВП/ГИБП, за 10 лет наблюдения их количество составило 17% [23]. Среди факторов, способствующих формированию D2T в этих когортах, выделяли женский пол, высокий ИМТ, аксиальное поражение, периферический артрит, тяжелый псориаз, а также сопутствующие заболевания, такие как депрессия, фибромиалгия, ожирение, гиперурикемия, воспалительные заболевания кишечника. Развитию D2T у пациентов с ПсА способствовали также большая длительность заболевания и значительная задержка во времени от по-

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика сложных для ведения и трудных для лечения пациентов с псориатическим артритом,  $n$  (%)

Показатели	C2M ( $n=54$ )	D2T ( $n=53$ )	$p$
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	20 (37)	17 (32)	>0,05
2 и более коморбидных заболеваний	21 (39)	28 (53)	>0,05
<b>Депрессия</b>	<b>22 (41)</b>	<b>10 (19)</b>	<b>0,04</b>
Артрит	22 (41)	29 (55)	>0,05
Спондилит/сacroиит	9 (17)	6 (11)	>0,05
<b>Энтезит</b>	<b>8 (15)</b>	<b>25 (47)</b>	<b>0,001</b>
<b>Дактилит</b>	<b>13 (24)</b>	<b>23 (43)</b>	<b>0,04</b>
Метаболический синдром	4 (7)	7 (13)	>0,05
Сердечно-сосудистые заболевания	18 (33)	23 (43)	>0,05
Неалкогольное поражение печени	4 (7)	6 (11)	>0,05
Поражение ногтевых пластин	17 (31)	19 (36)	>0,05
<b>Боль/дискомфорт</b>	<b>23 (43)</b>	<b>10 (19)</b>	<b>0,024</b>
Женщины	24 (44)	26 (49)	>0,05
BSA > 10%	11 (20)	14 (26)	>0,05

**Примечание:** C2M – сложный для ведения (complex-to-manage); D2T – трудный для лечения (difficult-to-treat); ИМТ – индекс массы тела; BSA – Body Surface Area

становки диагноза до первого назначения ГИБП/тБПВП, подтверждающая важную роль раннего назначения активной терапии [12, 21, 22].

Это совпадает с данными настоящей работы, где резистентные к лечению пациенты с ПсА по сравнению с отвечающими на терапию исходно чаще имели дактилит, энтезиты и различную коморбидную патологию, главным образом депрессию и ССЗ. Среди резистентных больных несколько чаще, чем у ответивших на лечение, встречались боль/дискомфорт (в 31% и 24% случаев соответственно), средне-тяжелый и тяжелый псориаз (в 23% и 19% случаев соответственно), метаболический синдром (в 10% и 7% случаев соответственно) и неалкогольное поражение печени (в 9% и 6% случаев соответственно), однако эти различия были статистически не значимы. Согласно данным Общероссийского регистра больных ПсА, ожирение ассоциируется с высокой частотой кардиометаболических нарушений, более высокой активностью ПсА и меньшей эффективностью лечения [24].

В нашем исследовании впервые была проанализирована группа C2M больных ПсА. К ней была отнесена половина резистентных к лечению пациентов, которые имели дополнительные факторы, способствующие сохранению признаков активности или ограничения лечения. Разделить пациентов по наличию сопутствующих заболеваний, поддерживающих воспаление, к которым относятся ожирение, метаболический синдром, жировая болезнь печени, ССЗ и курение, оказалось довольно трудно. У большинства коморбидные состояния сочетались с клиническими признаками активности ПсА. В связи с этим в группу C2M были условно отнесены пациенты с противопоказаниями к применению или непереносимостью ЛС, а также с отсутствием доступа к препаратам по административным причинам. Несмотря на это, у C2M пациентов по сравнению с D2T



пациентами статистически значимо реже определялись энтезиты и дактилит, при этом преобладали боль/дискомфорт и депрессия.

С целью лучшего понимания причин резистентности к лечению A.L. Ribeiro и соавт. [25] был проведен многоязычный (10 языков) онлайн-опрос для изучения мнения пациентов с ПсА о неэффективности лечения. Среди 570 респондентов основными причинами D2T и C2M были постоянные боли в суставах и псориаз (65,7%), усталость (52,8%) и НР ЛС (41,7%). Среди проблем, связанных с качеством жизни, 66,4% респондентов сообщили о нарушении сна и снижении удовольствия от жизни.

В настоящее время основополагающим шагом, по мнению экспертов GRAPPA [10], является разработка стандартизированного определения D2T ПсА, которое будет включать признаки стойкого воспаления, указывающие на истинную невосприимчивость к лечению. Другой целью является отличить D2T ПсА от обусловленного сопутствующей патологией резистентного к лечению C2M ПсА. В последнем случае основное внимание будет уделяться невоспалительным факторам, которые делают лечение неэффективным.

Создание единых критериев D2T ПсА и разработка рекомендаций по лечению этих больных позволит начать проведение специальных исследований по интенсификации лечения, включая коррекцию дозы и частоты приема, комбинированную терапию, последовательную терапию (например, сильнодействующие препараты с потенциально более высокой частотой НР при индукции с последующим приемом более мягких препаратов с более низкой частотой НР при поддерживающем лечении). В дальнейшем возможно проведение новых исследований для изучения уникальных фенотипов D2T ПсА и лечения C2M ПсА с помощью неиммуномодулирующих и немедикаментозных методов [9, 10].

В последнее время исследуются возможные варианты лечения рефрактерных пациентов: двойная таргетная антицитокиновая терапия — например, чередование иИЛ-17 (секукинумаб), иИЛ-23 (гуселькумаб) [26] или последовательное назначение ГИБП и тсБПВП у пациентов, сохраняющих остаточную активность болезни или обострение в некоторых доменах после применения иФНО-α [27].

## Заключение

В реальной клинической практике резистентные к лечению пациенты с ПсА встречаются в 23,3% случаев, среди них сложные для ведения (C2M) составляют 11,8%, а трудные для лечения (D2T) — 11,5%. Резистентные пациенты по сравнению с отвечающими на терапию характеризуются более высокой частотой дактилита, энтезитов и различной коморбидной патологии, главным образом депрессии и ССЗ. У C2M пациентов по сравнению с D2T выше уровень боли/дискомфорта, чаще встречается депрессия, но реже — энтезиты и дактилит.

Таким образом, важную роль в формировании резистентности к лечению при ПсА, помимо истинной резистентности, играют сопутствующие заболевания, поддерживающие воспаление, или усиливающие боль, или препятствующие назначению активной терапии, а также нерегулярный прием ЛС, связанный с ограничением доступа к препаратам. Индивидуальный подход к ведению пациентов с ПсА должен учитывать эти специфические факторы и предлагать пути их устранения, подключая к ведению пациента врачей смежных специальностей. Для истинно резистентных к лечению пациентов с ПсА необходима разработка эффективных и безопасных схем комбинированной или последовательной таргетной антицитокиновой терапии.

*Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы № 125020501435-8 «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинко-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии».*

## 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. 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. Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:304-310.
3. Husni ME, Merola JF, Davin S. The psychosocial burden of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:351-360. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.05.010
4. Haddad A, Gazitt T, Feldhamer I, Feld J, Cohen AD, Lavi I, et al. Treatment persistence of biologics among patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23:44.
5. Zardin-Moraes M, da Silva ALFA, Saldanha C, Kohem CL, Coates LC, Henrique LR, et al. Prevalence of psoriatic arthritis patients achieving minimal disease activity in real-world studies and randomized clinical trials: Systematic review with metaanalysis. *J Rheumatol*. 2020;47(6):839-846. doi: 10.3899/jrheum.190677
6. Ribeiro AL, Dullius L, Sartori NS, Azeredo-da-Silva A, Kohem CL, Coates L, et al. Challenges in the management of psoriatic arthritis in Latin America: A systematic review. *Clin Ther*. 2023;45(9):860-867. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.04.005
7. Ng BCK, Jadon DR. Unmet needs in psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35:101693. doi: 10.1016/j.berh.2021.101693
8. Nagy G, Roodenrys NMT, Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(1):31-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217344
9. Fagni F, Motta F, Schett G, Selmi C. Difficult-to-treat psoriatic arthritis: A conceptual approach. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(5):670-674. doi: 10.1002/art.42780
10. Singla S, Ribeiro A, Torgutalp M, Mease PJ, Proft F. Difficult-to-treat psoriatic arthritis (D2T PsA): A scoping literature review informing a GRAPPA research project. *RMD Open*. 2024;10(1):e003809. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003809



11. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Mease P, Mielants H; CAS-PAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2665-2673. doi: 10.1002/art.21972
12. Perrotta FM, Sciffignano S, Ciccia F, Lubrano E. Clinical characteristics of potential “difficult-to-treat” patients with psoriatic arthritis: A retrospective analysis of a longitudinal cohort. *Rheumatol Ther.* 2022;9:1193-1201. doi: 10.1007/s40744-022-00461-w
13. Schoels M, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): Defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:811-818. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
14. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: A proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):48-53. doi: 10.1136/ard.2008.102053
15. Sundanam S, Orr C, Veale D. Targeted therapies in psoriatic arthritis – An update. *Int J Mol Sci.* 2023;24:6384. doi: 10.3390/ijms24076384
16. Gossec L, McGonagle D, Korotaeva T, Lubrano E, de Miguel E, Østergaard M, et al. Minimal disease activity as a treatment target in psoriatic arthritis: A review of the literature. *J Rheumatol.* 2018;45(1):6-13. doi: 10.3899/jrheum.170449
17. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Предикторы отсутствия ремиссии и низкой активности заболевания у больных псориатическим артритом через год после начала лечения в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):584-589. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YuL, Glukhova SI, Nasonov EL. Prognostic factors associated with non-remission and low disease activity status after one year of psoriatic arthritis patients treatment in real practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):584-589 (In Russ.)] doi: 10.47360/1995-4484-2023-584-589
18. Perrotta FM, Gentileschi S, Sciffignano S, Terribili R, Bianchi E, Frediani B, et al. Difficult-to-treat concept in psoriatic arthritis: Analysis of 2 potential definitions in a large group of patients. A cross-sectional study. *J Rheumatol.* 2024;51(10):985-990. doi: 10.3899/jrheum.2024-0101
19. Philippoteaux C, Marty-Ane A, Cailliau E, Labreuche J, Philippe P, Cortet B, et al. Characteristics of difficult-to-treat psoriatic arthritis: A comparative analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2023;63:152275. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152275
20. Vassilakis KD, Papagoras C, Fytanidis N, Gazi S, Mole E, Krikelis M, et al. Identification and characteristics of patients with potential difficult-to-treat psoriatic arthritis: Exploratory analyses of the Greek PsA registry. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(9):2427-2432. doi: 10.1093/rheumatology/keae263
21. Alp G, Kara M, Cinakli H. Potential difficult-to-treat psoriatic arthritis real-world prevalence and contributing factors. *Clin Exp Rheumatol.* 2025;43:41-47. doi: 10.55563/clinexprheumatol/pqpzef
22. Логинова ЕЮ, Коротаева ТВ, Губарь ЕЕ, Корсакова ЮЛ, Насонов ЕЛ. Трудный для лечения (difficult-to-treat) псориатический артрит. Данные Общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. *Современная ревматология.* 2024;18(5):16-21. [Loginova EY, Korotaeva TV, Gubar EE, Korsakova YL, Nasonov EL. Difficult-to-treat psoriatic arthritis. Data from the All-Russian registry of patients with psoriatic arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(5):16-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-16-21
23. Haberman RH, Chen K, Howe C, Um S, Felipe A, Fu B, et al. Burden and determinants of multi-b/tsDMARD failure in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2025;27(1):46. doi: 10.1186/s13075-025-03518-7
24. Корсакова ЮЛ, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Губарь ЕЕ, Василенко ЕА, Василенко АА, и др. Взаимосвязь ожирения, кардиометаболических нарушений и активности заболевания у больных псориатическим артритом: данные Общероссийского регистра. *Терапевтический архив.* 2021;93(5):573-580. [Korsakova YL, Korotaeva TV, Loginova EI, Gubar EE, Vasilenko EA, Vasilenko AA, et al. The relationship between obesity, cardiometabolic disorders and disease activity in psoriatic arthritis patients: Data from the Russian register. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(5):573-580 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200789
25. Ribeiro AL, Singla S, Hay-Rollins C, Chronis N, Liao W, Lindsay C, et al. Deciphering difficult-to-treat psoriatic arthritis: Insights from an international survey of patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(8):4641-4649. doi: 10.1093/rheumatology/keaf207
26. Simon D, Fagni F, Schett G. Sequential interleukin-17/interleukin-23 inhibition in treatment-refractory psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1334-1336. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222415
27. Lubrano E, Sciffignano S, Perrotta FM. Sequencing of biologic and target synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in psoriatic arthritis: Are we ready to redefine the treatment strategy? A perspective. *Rheumatol Ther.* 2023;10:301-306. doi: 10.1007/s40744-022-00514-0

Логинова Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-4552>  
 Коротаева Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>  
 Губарь Е.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5015-7143>  
 Корсакова Ю.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5968-2403>  
 Воробьева Л.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8626-8419>  
 Тремаскина П.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4005-1745>  
 Петров А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>  
 Патрикеева И.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0530-0080>  
 Умнова И.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-8954>  
 Сороцкая В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>  
 Приставский И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2189-3085>  
 Седунова М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3355-2093>  
 Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

# Ранний предиктор высокого сердечно-сосудистого риска при системной красной волчанке

М.В. Шалыгина, Т.В. Попкова, А.В. Волков, И.Г. Кириллова

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:** Шалыгина Мария Владимировна,  
[shalygina\\_97@mail.ru](mailto:shalygina_97@mail.ru)  
**Contacts:** Maria Shalygina,  
[shalygina\\_97@mail.ru](mailto:shalygina_97@mail.ru)

**Поступила** 27.07.2025  
**Принята** 11.11.2025

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое аутоиммунное ревматическое заболевание, которое ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Современные исследования показывают подверженность пациентов с СКВ раннему развитию атеросклероза, что повышает риск инфарктов и инсультов даже у молодых пациентов. Ранним предиктором ССЗ является артериальная ригидность (АР), оценка которой с помощью таких показателей, как скорость пульсовой волны (СПВ) и индекс аугментации (AIx, augmentation index), позволяет выявить снижение эластичности сосудистых стенок.

Однако механизмы ее развития у этих больных до конца не изучены, а диагностическое и прогностическое значения АР требуют дальнейшего изучения. Таким образом, исследование АР у пациентов с СКВ представляет значительный научный и клинический интерес.

**Цель исследования** — изучить параметры локальной артериальной ригидности у больных системной красной волчанкой и их связь с традиционными факторами риска, шкалой сердечно-сосудистого риска QRISK-3 и клинико-иммунологическими показателями.

**Материалы и методы.** В исследование включено 114 пациентов с СКВ и 35 лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. В группе СКВ преобладали женщины (88%), средний возраст составил  $37 \pm 11$  лет. Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ на момент включения в исследование были: поражение суставов — 67 (59%), кожи — 36 (31%), гематологические нарушения — 34 (30%) случая. Позитивный антинуклеарный фактор был выявлен в 100% случаев, повышение уровня антител к двуспиральной ДНК — у 80 (70%), гипоккомплементемия у 76 (67%) пациентов. На момент включения в исследование терапию глюкокортикоидами получал 91 (80%) пациент, гидроксихлорохином — 80 (70%), другими цитостатическими препаратами — 39 (34%). Всем участникам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) общих сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и исследованием AIx и СПВ в положении лежа. Перед УЗИ все пациенты проходили физикальное и инструментально-лабораторное обследование, оценивалось наличие традиционных факторов риска (ТФР), выполнялся расчет риска развития ССЗ по шкале QRISK-3.

**Результаты.** У пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие значения АР: AIx слева —  $1,9 [-0,2; 5,3]$  против  $0,0 [-1,1; 2,1]\%$ ; AIx справа —  $1,1 [-0,1; 5,1]$  против  $0,1 [-0,6; 2,3]\%$ ; СПВ слева —  $7,2 [6,1; 8,4]$  против  $6,6 [5,8; 7,6]$  м/с соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). Выявлена связь между АР и ТФР — возрастом, артериальной гипертензией и дислипидемией, QRISK-3. У больных СКВ, имеющих атеросклеротические бляшки (АТБ), АР сосудов выше по сравнению с больными без АТБ. Выявлена корреляционная связь значений СПВ и AIx с иммунологическими показателями (антитела класса IgG к  $\beta_2$ -гликопротеину 1, антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A), толщиной КИМ и QRISK-3.

**Выводы.** Полученные результаты подчеркивают многофакторный механизм сосудистых изменений при СКВ, включающий ТФР и факторы, связанные с СКВ. Эти данные могут служить основой для более точной стратификации риска и персонализированного подбора терапии у пациентов с СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, артериальная ригидность, скорость пульсовой волны, индекс аугментации

**Для цитирования:** Шалыгина МВ, Попкова ТВ, Волков АВ, Кириллова ИГ. Ранний предиктор высокого сердечно-сосудистого риска при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):604–610.

## EARLY PREDICTOR OF HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Maria V. Shalygina, Tatiana V. Popkova, Alexander V. Volkov, Irina G. Kirillova

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune rheumatic disease associated with a high risk of cardiovascular disease (CVD). Modern studies show that patients with SLE are susceptible to early development of atherosclerosis, which increases the risk of heart attacks and strokes even in young patients. An early predictor of cardiovascular disease (CVD) is arterial stiffness (AS), the assessment of which using such parameters as pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx) makes it possible to detect reduced elasticity of the vascular walls. However, the mechanisms of its development in these patients have not been fully studied, and the diagnostic and prognostic values require further study. Thus, the study of arterial stiffness in patients with SLE is of significant scientific and clinical interest.

**The aim** — to study the parameters of local arterial stiffness in patients with systemic lupus erythematosus and their relationship with traditional risk factors, the QRISK-3 cardiovascular risk score and clinical and immunological indicators

**Materials and methods.** The study included 114 patients with SLE and 35 age- and sex-matched control participants. Women predominated in the SLE group (88%), with a mean age of  $37 \pm 11$  years. The most common clinical manifestations of SLE at the time of enrollment were joint involvement — in 67 (59%) patients, skin involvement — in 36 (31%), and hematologic disorders — in 34 (30%). A positive ANA was detected in 100% of cases, elevated anti-dsDNA levels in 80 (70%) patients, and hypocomplementemia in 76 (67%). Glucocorticoid therapy was received by 91 (80%) patients, hydroxychloroquine — by 80 (70%) and other cytostatic drugs — by 39 (34%) at the time

of inclusion in the study. All participants underwent ultrasound of the common carotid arteries with a study of the AIx and pulse wave velocity (PWV) in the supine position. Before the ultrasound, all patients underwent physical, instrumental and laboratory examinations, the presence of traditional risk factors (TRF) was assessed, and the risk of developing CVD was calculated using the QRISK-3 scale.

**Results.** In patients with SLE, higher AS values were found compared to the control group: AIx on the left — 1.9 [–0.2; 5.3] vs 0.0 [–1.1; 2.1]%; AIx on the right — 1.1 [–0.1; 5.1] vs 0.1 [–0.6; 2.3]%; PWV on the left — 7.2 [6.1; 8.4] vs 6.6 [5.8; 7.6] m/s, respectively ( $p < 0.05$  in all cases). A relationship was found between AR and TRF — age, arterial hypertension and dyslipidemia, QRISK-3. In patients with SLE who have atherosclerotic plaques (AP), vascular stiffness is higher compared to patients without AP. A correlation was found between PWV and AIx with immunological parameters (antiβ2-GPI, anti Ro/SS-A), intima-media thickness, and QRISK-3.

**Conclusions.** The obtained results emphasize the multifactorial mechanism of vascular changes in SLE, including TGF, SLE-related factors. These data can serve as a basis for more accurate risk stratification and personalized selection of therapy in patients with SLE.

**Key words:** systemic lupus erythematosus, arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index

**For citation:** Shalygina MV, Popkova TV, Volkov AV, Kirillova IG. Early predictor of high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus.

*Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(5):604–610 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-604-610

## Актуальность

Системная красная волчанка (СКВ) — системное ауто-иммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, которое характеризуется гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра, поражением любого органа и системы, вследствие чего развивается широкий спектр клинических проявлений [1].

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СКВ в 2 раза выше по сравнению с таковым в общей популяции [2].

При СКВ развиваются различные ССЗ, включая ускоренный атеросклероз, обусловленный эндотелиальной дисфункцией, хроническим воспалением, активацией врожденного и адаптивного иммунитета [3]. Раннее развитие атеросклероза значительно повышает риск инсультов и инфарктов даже у молодых пациентов с СКВ [4].

Предполагают, что большинство кардиоваскулярных факторов риска воздействуют на сосудистую стенку [5], в связи с чем изучение жесткости сосудов у больных СКВ как раннего предиктора поражения сосудистой стенки привлекает особое внимание.

Артериальная жесткость (ригидность) (АР) — это показатель, характеризующий сосудистое ремоделирование и оцениваемый в первую очередь по скорости пульсовой волны (СПВ) и индексу аугментации (AIx, augmentation index). СПВ — общепринятый параметр, отражающий скорость распространения пульсовой волны давления между двумя участками артериального русла в момент выброса крови из левого желудочка, выражаемый в метрах в секунду (м/с) [6]. AIx — это отношение прироста центрального систолического давления, вызванного отраженной волной, к пульсовому давлению, измеряемое в процентах (%) [7]. Значения данных индексов возрастают пропорционально увеличению жесткости сосудистой стенки. Указанные показатели измеряют с помощью нескольких методов, таких как апplanationная тонометрия, осцилометрия и эхокардиография [6].

Опубликованные рекомендации Американской кардиологической ассоциации по улучшению и стандартизации исследований жесткости артерий 2015 г. определяют важную роль измерения ригидности магистральных артерий не только для оценки риска развития ССЗ, но и для определения прогноза у пациентов, уже имеющих ССЗ. Измерение сосудистой жесткости следует рекомендовать в качестве одного из методов стратификации сердечно-сосудистого риска, в частности тем пациентам, у которых поражение органов-мишеней не было выявлено рутинны-

ми методами, а также пациентам с промежуточным риском по шкале SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [8].

Результаты многоцентровых исследований демонстрируют, что определение ригидности сосудов у пациентов с СКВ является одним из вспомогательных методов диагностики ССЗ [9].

Таким образом, существует потребность в определении суррогатных предикторов сердечно-сосудистых осложнений с целью стратификации кардиоваскулярного риска, скрининга ранних признаков ССЗ на стадии доклинических поражений у больных СКВ и выбора терапевтической тактики в дальнейшем.

**Цель исследования** — изучить параметры локальной сосудистой ригидности у больных системной красной волчанкой и их связь с традиционными факторами риска, шкалой сердечно-сосудистого риска QRISK-3 (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) и клинико-иммунологическими показателями.

## Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Наумовой. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 20 от 12.10.2023). Письменное информированное добровольное согласие было получено всеми участниками до включения в исследование.

В одномоментное исследование включено 114 пациентов с СКВ, соответствующих классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [10]. Контрольную группу составили 35 человек без ревматических заболеваний, сопоставимые с основной группой по полу и возрасту.

В группе СКВ преобладали женщины (88%), средний возраст составил  $37 \pm 11$  лет, длительность заболевания — 8 [3; 14] лет. Все пациенты с СКВ обследованы по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России. Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ на момент включения в исследование были: поражение суставов — 67 (59%), кожи — 36 (31%), гематологические нарушения — 34 (30%) случая. Положительный антинуклеарный фактор (АНФ) был выявлен в 100% случаев, повышение уровня антител к двуспиральной ДНК (антидсДНК) наблюдалась у 80 (70%), гипокомплементемия — у 76 (67%) пациента. Определяли индексы активности (SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и повреждения (ИП SLICC/ACR (American College of Rheumatology)) СКВ [11, 12]. Большинство пациентов имели среднюю (52 (46%) пациента) и высокую



(30 (26%) пациентов) степень активности; медиана индекса активности составила 7 [4; 10] баллов. На момент включения в исследование терапию глюкокортикоидами (ГК) получал 91 (80%) пациент, гидроксихлорохином – 80 (70%), другими цитостатическими препаратами – 39 (34%). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

У всех пациентов и лиц контрольной группы определяли наличие традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ: наличие артериальной гипертензии (АГ); наличие менопаузы; статус курения; индекс массы тела (ИМТ); отягощенный семейный анамнез по ССЗ, дислипидемии. Для оценки 10-летнего суммарного риска сердечно-сосудистых событий (инсульта и инфаркта) у человека использовалась шкала QRISK-3 [13].

**Таблица 1.** Клиническая и иммунологическая характеристика пациентов с системной красной волчанкой

Показатели	Значения
Количество, <i>n</i>	114
Пол: мужчины/женщины, <i>n</i>	13/101
Возраст, лет	37±10,9
Длительность заболевания (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	8 [3; 14]
SLEDAI-2K (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [4; 10]
Степень активности по SLEDAI-2K, <i>n</i> (%):	
– низкая (SLEDAI-2K=1–5 баллов)	32 (28%)
– средняя (SLEDAI-2K=6–10 баллов)	52 (46%)
– высокая (SLEDAI-2K=11–19 баллов)	24 (21%)
– очень высокая (SLEDAI-2K>20 баллов)	6 (5%)
ИП SLICC/ACR, (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	1 [0; 1]
<b>Клинические признаки, <i>n</i> (%):</b>	
Поражение кожи	36 (31%)
Поражение слизистых	7 (6%)
Алопеция	25 (22%)
Поражение суставов	67 (59%)
Перикардит/плеврит	19 (17%)/4 (3%)
Поражение почек	21 (18%)
Гематологические нарушения	34 (30%)
<b>Иммунологические нарушения, <i>n</i> (%):</b>	
АНФ (Нер-2)	114 (100%)
Анти-дсДНК	80 (70%)
Гипокомплементемия	76 (67%)
Анти-Sm	30 (26%)
Анти Ro/SS-A	43 (37%)
Анти La/SS-B	20 (17%)
Антифосфолипидные антитела	47 (41%)
Положительный реакция Кумбса	38 (33%)
<b>Терапия ГК, <i>n</i> (%)</b>	91 (80%)
Доза ГК на момент включения в пересчете на преднизолон, (мг), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [5; 15]
Длительность терапии ГК, (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	53 [12; 105]
<b>Терапия гидроксихлорохином, <i>n</i> (%)</b>	80 (70%)
<b>Терапия иммунодепрессантами, <i>n</i> (%)</b>	39 (34%)

**Примечание:** SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ИП SLICC/ACR – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; АНФ (Нер-2) – антинуклеарный фактор на клеточной линии Нер-2; анти дс-ДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-SM – антитела к антигену Smith; анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A; анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-B; ГК – глюкокортикоиды

В исследование не включались лица старше 60 лет, а также имеющие ишемическую болезнь сердца (стенокардию, перенесенный инфаркт миокарда), хроническую сердечную недостаточность II–IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инсульт в анамнезе.

Всем проводилось ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) на аппарате My Lab Twice (Esaote, Италия) с применением технологии ecotracking для обнаружения атеросклеротических бляшек (АТБ), расчета толщины комплекса интима-медиа (КИМ) и определения параметров артериальной ригидности встроенным программным обеспечением QAS (Quality Arterial Stiffness). Исследование всем проводили в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха. Диагностика выполнялась в режиме реального времени в В-режиме. При сканировании ОСА в продольной проекции использовался высокочастотный сосудистый датчик 5–13 МГц. Согласно Мангеймскому протоколу, измерения проводились на 1,5–2 см проксимальнее бифуркации ОСА. Программа QAS рассчитывала показатели AP по интегрированным формулам, основываясь на величине давления в артерии, движении стенки во время сердечного цикла, изменении диаметра и объема в систолу и диастолу. Анализировались локальная скорость пульсовой волны (СПВ) и AIx с правой и левой стороны.

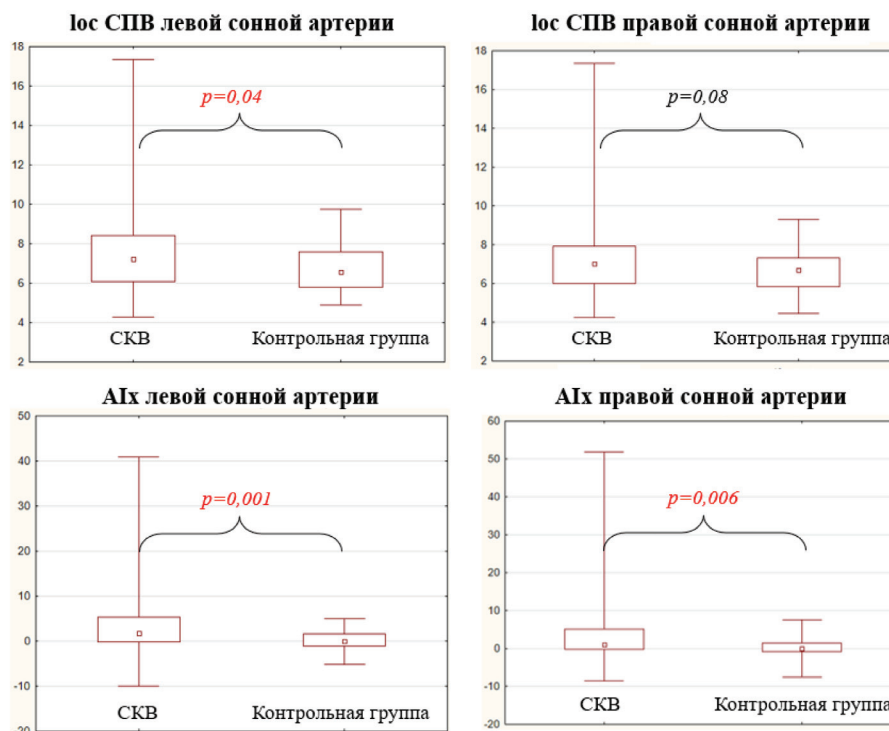
При статистической обработке результатов исследования использовалась лицензионная версия Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего значения (*M*) ± стандартное отклонение (*σ*) при нормальном распределении; медианой (*Me*) и 25-м и 75-м перцентилями – при ненормальном. Различия между группами устанавливались методом непараметрической статистики: критерием Манна – Уитни для количественных показателей, качественные показатели сравнивали по критерию  $\chi^2$ . Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

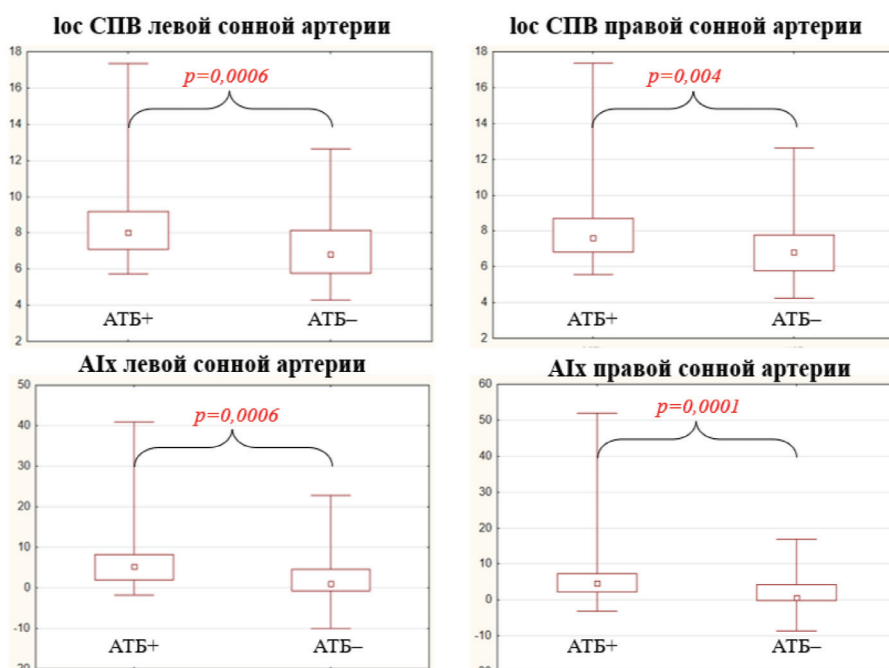
У пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой выявлены более высокие значения AP: AIx слева – 1,9 [–0,2; 5,3] против 0,0 [–1,1; 2,1]%; AIx справа – 1,1 [–0,1; 5,1] против 0,1 [–0,6; 2,3]%; СПВ слева – 7,2 [6,1; 8,4] против 6,6 [5,8; 7,6] м/с соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях). СПВ справа между больными и контролем статистически значимо не различалась (рис. 1).

Для уточнения влияния возраста на AP проведен корреляционный анализ, показавший ассоциацию показателей жесткости с возрастом: СПВ левой сонной артерии (СА) ( $r = 0,566$ ); СПВ правой СА ( $r = 0,502$ ); AIx левой СА ( $r = 0,488$ ); AIx правой СА ( $r = 0,539$ ) ( $p < 0,0001$  во всех случаях).

При проведении анализа частоты ТФР ССЗ выявлено, что АГ статистически значимо чаще встречалась у пациентов с СКВ (у 44 (38%) из 114) по сравнению с контрольной группой (у 8 (22%) из 35). Аналогично, частота дислипидемии в группе СКВ составляла 33 (29%) случая против 2 (6%) случаев в контрольной группе ( $p < 0,05$  во всех случаях). Статистически значимых различий по частоте встречаемости других ТФР не выявлено. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) по шкале QRISK-3 был статистически значимо выше в группе СКВ (5,1 [2,6; 9,6]%) по сравнению с контролем (0,6 [0,2; 1,9]%;  $p < 0,001$ ).



**Рис. 1.** Показатели артериальной ригидности у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и в контрольной группе: СПВ – скорость пульсовой волны; AIx – индекс аугментации (augmentation index)



**Рис. 2.** Показатели артериальной ригидности в группе пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) с атеросклеротическими бляшками (АТБ+) и без них (АТБ-): СПВ – скорость пульсовой волны; AIx – индекс аугментации (augmentation index)

В группе СКВ АТБ сонных артерий обнаружены у 33 (29%) из 114 пациентов; у 81 (71%) из 114 больных АТБ не выявлены. В контрольной группе АТБ выявлены в 5 (14%) из 35 случаев; в 30 (86%) случаях АТБ не выявлены. Различий между пациентами с СКВ и контрольной группой по частоте АТБ не выявлено.

В связи с тем, что АР является маркером субклинического атеросклероза, был проведен сравнительный анализ между

пациентами с СКВ, имеющими и не имеющими АТБ. Выявлено, что у больных СКВ, имеющих АТБ, сосудистая жесткость сосудов выше по сравнению с больными без АТБ: СПВ в левой СА – 8,0 [7,1; 9,2] против 6,8 [5,8; 8,1] м/с; СПВ в правой СА – 7,6 [6,8; 8,7] против 6,8 [5,8; 7,8] м/с; AIx в левой СА – 5,2 [1,9; 8,2] против 1,1 [–0,7; 4,6]%; AIx в правой СА – 4,6 [2,3; 7,3] против 0,6 [–0,2; 4,2]% соответственно ( $p < 0,05$  во всех случаях; рис. 2).

**Таблица 3.** Значения скорости пульсовой волны и индекса аугментации у пациентов с системной красной волчанкой в зависимости от традиционных факторов риска, клинических и иммунологических проявлений, толщиной комплекса интима-медиа и баллов QRISK-3

Показатели	АІх слева>1,9% (n=55)	АІх слева≤1,9% (n=59)
Возраст, лет	43±10*	33±10
Менопауза, n (%)	14 (25)*	3 (5)
Артериальная гипертензия, n (%)	29 (53)*	15 (25)
Длительность заболевания, лет	10 [4; 17]*	6 [2; 12]
SLEDAI-2K, баллы	6 [4; 8]*	8 [6; 12]
Анти-β2-ГП 1 IgG, Ед/мл	2,0 [0,5; 9,3]*	0,95 [0,4; 2,3]
КИМ, мм	0,54 [0,46; 0,61]*	0,47 [0,42; 0,55]
QRISK-3, баллы	6,5 [3,5; 10,3]*	3,9 [2,3; 8,1]
	АІх справа>1,1% (n=56)	АІх справа≤1,1% (n=58)
Возраст, лет	43±10*	33±10
Менопауза, n (%)	13 (23)*	4 (7)
Артериальная гипертензия, n (%)	30 (53)*	14 (24)
Абдоминальное ожирение, n (%)	26 (46)*	13 (22)
Длительность заболевания, лет	10 (4; 15)	7 (2; 13)
SLEDAI-2K, баллы	6 (4; 9)*	8 (6; 12)
Кумулятивная доза ГК, г	23 (12; 46)*	10 (3; 30)
Анти-β2-ГП 1 IgG, Ед/мл	2,0 [0,6; 6,5]*	0,9 [0,4; 2,3]
КИМ, мм	0,55 [0,48; 0,62]*	0,46 [0,42; 0,55]
QRISK-3, баллы	6,5 [3,5; 10,7]*	3,6 [2,3; 8,6]
	СПВ слева>7,2 м/с (n=57)	СПВ слева≤7,2 м/с (n=57)
Возраст, лет	43±10*	33±10
Менопауза, n (%)	14 (24)*	3 (5)
Артериальная гипертензия, n (%)	27 (47)	17 (30)
Доза ГК на момент включения, мг/сут.	5 [5; 10]*	10 [5; 15]
Анти Ro/SS-A, Ед/мл	38,0 [1,1; 189,0]*	2,7 [1,0; 13,0]
ИП SLICC/ACR, баллы	1 (0; 2)	1 (0; 1)
Кумулятивная доза метотрексата, мг	70 [40; 320]*	198 [170; 1160]
КИМ, мм	0,56 [0,48; 0,6]*	0,46 [0,41; 0,53]
QRISK-3, баллы	7,4 [3,2; 9,9]	4,3 [2,3; 7,7]
	СПВ справа>7,0 м/с (n=57)	СПВ справа≤7,0 м/с (n=57)
Возраст, лет	43±10*	33±10
Менопауза, n (%)	24 (42)*	4 (7)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24 (21; 28)	22 (20; 24)
Длительность заболевания, лет	10 (4; 16)	7 (2; 11)
Длительность приема ГК, мес.	62 (24; 155)	36 (12; 87)
Кумулятивная доза метотрексата, мг	70 (40; 240)	198 (120; 480)
КИМ, мм	0,54 [0,45; 0,58]*	0,48 [0,41; 0,57]
QRISK-3, баллы	7,6 [3,5; 10,3]*	3,6 [2,3; 7,1]

**Примечание:** \* – различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$ ; АІх – индекс аугментации (augmentation index); SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; анти-β2-ГП 1 IgG – антитела класса IgG к β2-гликопротеину 1; КИМ – комплекс интима-медиа; QRISK-3 – QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm; СПВ – скорость пульсовой волны; ГК – глюкокортикоиды, анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому ядерному антигену SS-A; ИП SLICC/ACR – индекс повреждения Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology; ИМТ – индекс массы тела

В группе пациентов с СКВ выявлены корреляционные связи значений СПВ и АІх с иммунологическими показателями и толщиной КИМ. Величина СПВ в левой и правой ОСА статистически значимо коррелировала с уровнями анти-Ro/SS-A ( $r=0,3$ ) и антител класса IgG к β2-гликопротеину 1 (анти-β2-ГП 1 IgG) ( $r=0,2$ ), толщиной КИМ ( $r=0,4$ ) и суммарным риском развития ССО по шкале QRISK-3 ( $r=0,3$ ) ( $p < 0,001$ ). АІх слева ассоциирован с толщиной КИМ ( $r=0,3$ ) и баллами QRISK-3 ( $r=0,24$ ); справа – с показателями QRISK-3 ( $r=0,3$ ), КИМ ( $r=0,4$ ) и анти-β2-ГП 1 IgG ( $r=0,3$ ) ( $p < 0,05$  во всех случаях).

Согласно величинам медианы АІх слева (1,9%), АІх справа (1,1%), СПВ слева (7,2 м/с), СПВ справа (7,0 м/с)

пациенты с СКВ разделены на две группы. Первая группа включала больных с повышенными показателями жесткости: АІх слева>1,9% ( $n=55$ ); АІх справа>1,1% ( $n=56$ ); СПВ слева>7,2 м/с ( $n=57$ ); СПВ справа>7,0 м/с ( $n=57$ ). Вторая группа включала больных со сниженными показателями: АІх слева≤1,9% ( $n=59$ ); АІх справа≤1,1% ( $n=58$ ); СПВ слева≤7,2 м/с ( $n=57$ ); СПВ справа≤7,0 м/с ( $n=57$ ) (табл. 3).

Повышенные показатели АР были ассоциированы с отдельными ТФР и клиническими и иммунологическими проявлениями СКВ.

Больные СКВ с высокой АР были старше по возрасту, имели большую частоту менопаузы, АГ, абдоминального



ожирения, большую длительность болезни и приема ГК, кумулятивную дозу ГК, повышенные уровни анти- $\beta$ 2-ГП 1 IgG, анти-Ro/SS-A, значения КИМ и QRISK-3 по сравнению со второй группой больных СКВ.

При анализе терапии цитостатическими препаратами только кумулятивная доза метотрексата влияла на снижение СПВ слева: 70 [40; 320] мг при СПВ > 7,2 м/с против 198 [170; 1160] мг при СПВ  $\leq$  7,2 м/с ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение

По нашим данным, АР у больных СКВ была статистически значимо выше, чем в контроле и ассоциировалась как с возрастом, АГ, дислипидемией, абдоминальным ожирением, толщиной КИМ и увеличением значения QRISK-3, так и с клиническими и иммунологическими показателями.

Известно, что при аутоиммунном воспалении наблюдается ряд сосудистых нарушений, включая вазоконстрикцию, гиперкоагуляцию, эндотелиальную дисфункцию, что приводит к развитию атеротромбоза. Доказано, что возникновение эндотелиальной дисфункции (как показателя низкой эластичности сосудов из-за повышенной жесткости их стенок) указывает на раннюю стадию атеросклероза. АР является одним из суррогатных показателей ССЗ, указывает на дополнительную информацию об эластичных свойствах сосудов и демонстрирует прогностическую ценность для будущих сердечно-сосудистых событий в дополнении к ТФР ССЗ [5]. Тем не менее, согласно рекомендациям Российского кардиологического общества по нарушению липидного обмена 2023 г., этот метод не был признан как суррогатный маркер атеросклероза в противовес основанным методам визуализации АТБ – УЗИ при исследовании общих сонных, бедренных артерий и мультиспиральной компьютерной томографии при исследовании коронарных артерий [14].

Данных о значении АР у больных СКВ недостаточны и противоречивы. В литературном обзоре К. Triantafyllis и соавт. [6] показано, что маркеры жесткости – АІх и СПВ – были выше при СКВ по сравнению с группой контроля, что согласуется с нашими данными. В настоящем исследовании продемонстрировано, что пациенты с СКВ имеют более высокие показатели АР, которая ассоциирована с ТФР (менопаузой, АГ и абдоминальным ожирением), иммунологическими показателями (анти- $\beta$ 2-ГП 1 IgG и анти-Ro/SS-A) и течением болезни (длительностью заболевания, меньшей активностью, кумулятивной дозой ГК и метотрексата). При этом пациенты с СКВ имели более высокие значения показателей АР даже в возрасте до 45 лет в сравнении со здоровыми лицами, что также согласуется с исследованием [7], в котором показано увеличение артериальной жесткости у молодых пациентов, что свидетельствует о раннем развитии сосудистых изменений. Однако имеются исследования, где разница между пациентами и здоровыми людьми не была получена [15].

Утолщение КИМ – структурный маркер раннего атеросклеротического поражения – статистически значимо чаще наблюдалось у больных СКВ с повышенной жесткостью сосудов, что подтверждает функционально-анатомическую взаимосвязь сосудистой дисфункции и морфологических изменений артерий [16].

В нескольких исследованиях не было выявлено связи между индексом активности СКВ SLEDAI-2K и АР [17, 18]. В нашем исследовании пациенты с более высокой активностью заболевания по SLEDAI-2K имели более низкие показатели сосудистой жесткости. Это можно объяснить тем, что SLEDAI-2K отражает текущую активность заболевания, в то время как ригидность артерий является маркером хронического субклинического повреждения сосудов, которое может накапливаться и в период низкой активности. Данная теория подтверждается литературными данными о наличии связи между сосудистой жесткостью и ИП SLICC/ACR [18], который отражает накопленные повреждения от болезни и лечения с течением времени. По нашим данным, была выявлена тенденция к ассоциации более высоких значений СПВ и ИП SLICC/ACR, однако статистически значимых различий не достигнуто ( $p = 0,07$ ), что требует дальнейшего анализа на более крупных когортах.

Интересна выявленная связь между повышенными значениями сосудистой жесткости и уровнями анти- $\beta$ 2-ГП 1 IgG, а также анти-Ro/SS-A. В ряде исследований показано влияние данных аутоантител на эндотелиальную дисфункцию как пусковой механизм атеросклеротического процесса [19, 20]. Так, в исследовании S. Parag и соавт. [20] именно анти- $\beta$ 2-ГП 1 оказались независимыми предикторами артериальной жесткости.  $\beta$ 2-гликопротеин I взаимодействует с различными рецепторами на эндотелиальных клетках, активируя через антигенную презентацию CD4<sup>+</sup> Т-клетки, продуцирующие провоспалительные цитокины (в том числе интерферон гамма), которые приводят к воспалению в сосудистой стенке [19].

Полученные данные анализа терапии демонстрируют, что у пациентов с повышенной сосудистой жесткостью наблюдается связь с длительным приемом ГК и высокими кумулятивными дозами ГК, что подтверждает неблагоприятное влияние длительной терапии ГК на сосудистую стенку [6].

Ряд исследований подтверждает, что метотрексат обладает кардиопротективными свойствами [21, 22]. По данным крупных когортных исследований [23], применение метотрексата у пациентов ревматическими заболеваниями ассоциируется со статистически значимым снижением риска ССЗ. Полученные нами результаты согласуются с этими данными: пациенты с более низкой сосудистой жесткостью имели статистически значимо более высокую кумулятивную дозу метотрексата, а также высокую максимальную разовую дозу. Это может указывать на потенциальную защитную роль препарата в отношении сосудистой стенки.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты подчеркивают многофакторный механизм сосудистых изменений при СКВ, включающий влияние как ТФР, так и факторов, связанных с заболеванием. Эти данные могут служить основой для более точной стратификации риска и персонализированного подбора терапии у пациентов с СКВ. Однако для более полного понимания данных механизмов необходимы проспективные и долгосрочные исследования по данной теме.

## 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-41
2. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: A population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022;400(10354):733-743. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01349-6
3. Dai X, Fan Y, Zhao X. Systemic lupus erythematosus: Updated insights on the pathogenesis, diagnosis, prevention and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):102. doi: 10.1038/s41392-025-02168-0
4. McMahon M, Seto R, Skaggs BJ. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Immunol Res*. 2021;2(3):157-172. doi: 10.2478/rir-2021-0022
5. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милягин ВА, Олейников ВЭ, и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. [Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, Kotskovskaya YuV, Milyagin VA, Oleynikov VE, et al. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
6. Triantafyllidis K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A. Arterial stiffness as a surrogate marker of cardiovascular disease and atherosclerosis in patients with arthritides and connective tissue diseases: A literature review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(11):1870. doi: 10.3390/diagnostics13111870
7. Berger M, Fesler P, Roubille C. Arterial stiffness, the hidden face of cardiovascular risk in autoimmune and chronic inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102891. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102891
8. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al.; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722. doi: 10.1161/HYP.0000000000000033
9. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: The paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(7):1890. doi: 10.3390/ijms19071890
10. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-2686. doi: 10.1002/art.34473
11. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Современные методы оценки активности системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(2):186-200. [Aseeva EA, Solovyev SK, Nasonov EL. Current methods for evaluating the activity of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(2):186-200 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-648
12. Соловьева ЕС, Асеева ЕА, Лисицына ТА, Попкова ТВ, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Необратимые органические повреждения у больных системной красной волчанкой. Индекс повреждения SLICC. *Современная ревматология*. 2016;10(1):56-62. [Solovyeva ES, Aseeva EA, Lisitsyna TA, Popkova TV, Solovyev SK, Nasonov EL. Irreversible organ damages in patients with systemic lupus erythematosus. SLICC damage index. *Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(1):56-62 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-1-56-62
13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: Prospective cohort study. *BMJ*. 2017;357:j2099. doi: 10.1136/bmj.j2099
14. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МБ, Аншелес АА, и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. [Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5471
15. Stortz M, Triantafyllidis K, Schwarting A, Weinmann-Menke J. Vascular stiffness: Influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(1):74-81.
16. Söderström M, Grönlund C, Liv P, Nyman E, Näslund U, Wester P. Aortic arterial stiffness associates with carotid intima-media thickness and carotid plaques in younger middle-aged healthy people. *Blood Press*. 2024;33(1):2405161. doi: 10.1080/08037051.2024.2405161
17. Čypienė A, Dadonienė J, Miltinienė D, Rinkūnienė E, Rugienė R, Stropuvienė S, et al. The fact not to ignore: Mean blood pressure is the main predictor of increased arterial stiffness in patients with systemic rheumatic diseases. *Adv Med Sci*. 2017;62(2):223-229. doi: 10.1016/j.advms.2017.01.005
18. Valero-Gonzalez S, Castejon R, Jimenez-Ortiz C, Rosado S, Tutor-Ureta P, Vargas JA, et al. Increased arterial stiffness is independently associated with metabolic syndrome and damage index in systemic lupus erythematosus patients. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):54-58. doi: 10.3109/03009742.2013.803150
19. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev*. 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
20. Parra S, Lopez-Dupla M, Ibarretxe D, de Las Heras M, Amigó N, Català A, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show an increased arterial stiffness that is predicted by IgM anti-β<sub>2</sub>-glycoprotein I and small dense high-density lipoprotein particles. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(1):116-125. doi: 10.1002/acr.23594
21. Mangoni AA, Sotgia S, Zinellu A, Carru C, Pintus G, Damiani G, et al. Methotrexate and cardiovascular prevention: An appraisal of the current evidence. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2023;17:17539447231215213. doi: 10.1177/17539447231215213
22. Verhoeven F, Prati C, Chouk M, Demougeot C, Wendling D. Methotrexate and cardiovascular risk in rheumatic diseases: A comprehensive review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(9):1105-1112. doi: 10.1080/17512433.2021.1932461
23. Xie F, Chen L, Yun H, Levitan EB, Curtis JR. Benefits of methotrexate use on cardiovascular disease risk among rheumatoid arthritis patients initiating biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol*. 2021;48(6):804-812. doi: 10.3899/jrheum.191326

Шалыгина М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2947-7334>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

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

# Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите

Е.В. Зонова<sup>1</sup>, А.А. Баранов<sup>2</sup>, А.Н. Егорова<sup>3</sup>, М.С. Лемак<sup>3</sup>, С.М. Кузькина<sup>3</sup>, Е.Л. Насонов<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52  
<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, корп. 1  
<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52

<sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

<sup>3</sup>JSC R-Pharm 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, корпус 1

<sup>4</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

**Контакты:** Зонова Елена Владимировна, [elena\\_zonova@list.ru](mailto:elena_zonova@list.ru)  
**Contacts:** Elena Zonova, [elena\\_zonova@list.ru](mailto:elena_zonova@list.ru)

Поступила 09.10.2025

Принята 11.11.2025

Развитие сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, является частым осложнением иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), ведущим к снижению продолжительности жизни пациентов. В спектре ИВРЗ особое место занимает ревматоидный артрит (РА), частота развития атеросклеротического поражения сосудов при котором в 1,5 раза выше, чем в популяции, сопоставима с таковой при сахарном диабете 2-го типа и связана с общими иммунопатогенетическими механизмами РА и атеросклероза.

**Цель** исследования — выявление предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) на фоне терапии ингибитором интерлейкина (ИЛ) 6 олокизумабом (ОКЗ) и оценка кардиопротективного потенциала этих моноклональных антител.

В объединенном ретроспективном анализе данных рандомизированных и открытых продленных клинических исследований эффективности ОКЗ у пациентов с РА анализировали влияние терапии ОКЗ на частоту НССС и динамику липидного профиля: уровня аполипопротеина (Апо) В, АпоА1, липопротеина-а (Лп(а)), адипонектина, гомоцистеина, альбумина.

На фоне лечения ОКЗ повышение риска НССС независимо ассоциировалось с возрастом старше 60 лет (относительный риск (ОР) — 1,59; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,12–2,26), повышенным (>30) индексом массы тела (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,26–2,45), артериальной гипертензией (АГ; ОР=2,44; 95% ДИ: 1,46–4,06) и повышением содержания АпоА1 (>2,25 г/л; ОР=2,23; 95% ДИ: 1,05–4,72). На фоне терапии ОКЗ отмечено повышение уровня адипонектина, снижение концентрации гомоцистеина, Лп(а), отсутствие динамики соотношения АпоВ/АпоА1. Благоприятная динамика биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на активной терапии по сравнению с больными, получавшими плацебо, указывает на вероятное положительное воздействие ОКЗ на сердечно-сосудистую систему.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, интерлейкин 6, олокизумаб, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, биомаркеры

**Для цитирования:** Зонова ЕВ, Баранов АА, Егорова АН, Лемак МС, Кузькина СМ, Насонов ЕЛ. Терапия олокизумабом и сердечно-сосудистые осложнения при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):611–618.

## OLOKIZUMAB THERAPY AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Elena V. Zonova<sup>1</sup>, Andrey A. Baranov<sup>2</sup>, Alina N. Egorova<sup>3</sup>, Maria S. Lemak<sup>3</sup>, Sofia M. Kuzkina<sup>3</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>4</sup>

The development of cardiovascular disorders associated with atherosclerotic vascular lesions is a common complication of autoimmune rheumatic diseases (AIRDs), leading to a life expectancy decrease. Rheumatoid arthritis (RA) has a special place among the AIRDs, and the incidence of atherosclerotic vascular disease is 1.5-fold higher than in the general population, which is comparable to type 2 diabetes mellitus. This difference is due to the shared immunopathogenetic mechanisms of RA and atherosclerosis.

**The aim** of the study was to identify predictors of cardiovascular adverse events (CAE) during therapy with the interleukin 6 (IL-6) inhibitor olokizumab (OKZ) and to evaluate the cardioprotective potential of this monoclonal antibody.

In a pooled retrospective analysis of data from randomized and open-label, long-term clinical trials of the OKZ efficacy in patients with RA, we evaluated the effects of OKZ therapy on the incidence of CAE and the following lipid profile parameters: apolipoprotein B (ApoB), apolipoprotein A1 (ApoA1), lipoprotein-a (Lp(a)), adiponectin, homocysteine, and albumin.

During treatment with OKZ, an increased risk of CAE was independently associated with age over 60 years (hazard ratio (HR) — 1.59; 95% confidence interval (95% CI): 1.12–2.26), elevated (>30) body mass index (HR=1.75; 95% CI: 1.26–2.45), hypertension (HR=2.44; 95% CI: 1.46–4.06) and ApoA1 (>2.25 g/L) (OR=2.23; 95% CI: 1.05–4.72).

During treatment with OKZ, an increase in adiponectin levels, a decrease in homocysteine, Lp(a), and no changes of the ApoB/ApoA1 ratio were noted. Favorable dynamics of cardiovascular risk biomarkers in patients receiving active therapy compared to placebo indicate a likely positive effect of OKZ on the cardiovascular system.

**Key words:** rheumatoid arthritis, interleukin 6, olokizumab, adverse cardiovascular events, biomarkers

**For citation:** Zonova EV, Baranov AA, Egorova AN, Lemak MS, Kuzkina SM, Nasonov EL. Olokizumab therapy and cardiovascular complications in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):611–618 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-611-618



В настоящее время атеросклероз рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сосудов, патогенетически связанное с активацией врожденного и приобретенного иммунитета, которое характеризуется отложением липидов, лейкоцитарной инфильтрацией и пролиферацией сосудистых гладкомышечных клеток, ведущих к формированию атеросклеротических бляшек. Субклиническое (low grade) воспаление (тромбовоспаление) играет фундаментальную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклеротического процесса и определяет развитие кардиоваскулярных катастроф и летальности [1, 2]. Развитие сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклеротическим поражением сосудов, является частым и характерным осложнением иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ), ведущим к снижению продолжительности жизни пациентов [3]. В спектре ИВРЗ особое место занимает ревматоидный артрит (РА), наиболее распространенное и тяжелое ИВРЗ, частота развития атеросклеротического поражения сосудов при котором в 1,5 раза выше, чем в популяции, сопоставима с таковой при сахарном диабете 2-го типа [4–6] и связана с общими иммунопатогенетическими механизмами РА и атеросклероза [7–10].

Один из центральных механизмов иммунопатогенеза атеросклероза при РА связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, в первую очередь интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  [11–15]. Разработка генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), блокирующих эффекты этих цитокинов, открыла новые возможности для снижения риска развития атеросклеротического поражения сосудов при РА [16–21]. Особый интерес представляет изучение ИЛ-6 – мультифункционального цитокина, который является аутокринным, паракринным и гормоноподобным регулятором разнообразных нормальных и патологических биологических процессов. К ним относятся острое и хроническое воспаление, координация активации врожденного и приобретенного иммунитета, а также атерогенез, иммунометаболизм, нейродегенерация, онкогенез и другие [22–24]. Внедрение в клиническую практику в начале XXI века моноклональных антител (мАТ) – тоцилизумаба (ТЦЗ), сарилумаба (САР) и олокизумаба (ОКЗ), блокирующих «провоспалительные» эффекты этого цитокина, – относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ [22, 24, 25].

Материалы, касающиеся потенциальных механизмов, предполагающих участие ИЛ-6 в развитии атеросклеротического поражения сосудов, обобщенные в серии обзоров [11, 15, 16, 23, 26], привлекли внимание

к анализу эффективности и безопасности ингибиторов ИЛ-6 в отношении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с РА и в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [27, 28]. Установлено, что при РА блокирование эффектов ИЛ-6 через связывание ТЦЗ с рецептором к ИЛ-6 ассоциируется с изменением профиля липидов: как с нарастанием концентрации холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) на 12–20% (про-атерогенный профиль), так и с увеличением концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [29, 30], а также со снижением концентрации других «про-атерогенных» биомаркеров, включая окисленные ЛНП, сывороточный амилоид А, секреторную фосфолипазу А2 и Лп(а) [30–32]. Не отмечено различий по частоте кардиоваскулярных осложнений у пациентов с РА на фоне терапии ТЦЗ по сравнению с больными, которые получают ингибиторы ФНО- $\alpha$  и другие ГИБП [33–36].

**Цель** исследования является изучение факторов риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ревматоидным артритом, получавших гуманизированные моноклональные антитела к интерлейкину 6 – олокизумаб, – разработанные российской компанией «Р-Фарм» [27, 37].

Напомним, что материалы широкомасштабной программы клинических исследований CREDO 1–4 (более 4000 пациенто-лет) свидетельствуют об эффективности и благоприятном профиле безопасности ОКЗ у больных РА с недостаточной эффективностью терапии базисными противовоспалительными препаратами и ГИБП [38–41].

## Материалы и методы

Исследования проводились с 2017 по 2021 г. Подробное описание дизайна и результатов исследований опубликовано ранее [39–41].

Оценка неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) проводилась независимым советом мониторинга данных по безопасности и комитетом по сердечно-сосудистым явлениям. НССС включали инфаркт миокарда, инсульт, нарушение ритма сердца, стенокардию, сердечную недостаточность и внезапную смерть. Дополнительно учитывали наличие артериальной гипертензии (АГ) и индекс массы тела (ИМТ). Сопоставимость и различие исходных параметров пациентов анализировались по группам, имевшим и не имевшим НССС (табл. 1).

**Таблица 1.** Разница/сопоставимость исходных параметров между группами пациентов с и без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, получавших терапию олокизумабом\*

Характеристики	Без НССС	НССС	p-значение
	1979	152	
Возраст, лет	54,0 [46,0; 61,0]	57,5 [49,0; 64,0]	<0,001
Женщины, n (%)	1586 (80,1)	114 (75,0)	0,128
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,1 [23,9; 31,2]	29,7 [26,6; 33,9]	<0,001
Семейный анамнез ССЗ, n (%)	121 ( 6,1)	5 ( 3,3)	0,155
ССЗ в анамнезе пациента, n (%)	115 ( 5,8)	17 (11,2)	0,008
Повышенное АД**, n (%)	92 ( 4,6)	18 (11,8)	<0,001
Статус курильщика, n (%)	304 (15,4)	32 (21,1)	0,064

Характеристики	Без НССС	НССС	p-значение
Прием липидснижающих и кардиологических препаратов, n (%)	742 (37,5)	69 (45,4)	0,053
ГК, n (%)	1109 (56,0)	91 (59,9)	0,359
НПВП, n (%)	1205 (60,9)	95 (62,5)	0,695
Использование МТ, нед.	122,3 [45,8; 292,7]	116,4 [46,3; 280,4]	0,525
Доза МТ, мг	15,0 [15,0; 20,0]	15,0 [15,0; 20,0]	0,247
Длительность РА, лет	5,7 [2,3; 11,5]	5,8 [1,8; 10,8]	0,505
Серопозитивность по РФ, n (%)	1520 (76,8)	119 (78,3)	0,676
DAS28-СРБ	5,9 [5,3; 6,5]	6,0 [5,4; 6,6]	0,250
ЧБС из 28	14,0 [10,0; 19,0]	15,5 [10,0; 20,0]	0,225
ЧПС из 28	10,0 [8,0; 14,0]	10,0 [7,0; 15,0]	0,538
ООАЗП, мм	70,0 [55,0; 82,0]	70,0 [56,5; 82,0]	0,670
ХС, ммоль/л	4,9 [4,2; 5,6]	5,0 [4,4; 5,8]	0,035
ЛВП, ммоль/л	1,4 [1,2; 1,8]	1,4 [1,2; 1,8]	0,897
ЛНП, ммоль/л	2,8 [2,2; 3,3]	2,8 [2,3; 3,5]	0,192
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,7]	1,4 [1,1; 1,9]	0,001
Адипонектин, мкг/л	9558,0 [6538,6; 13608,2]	8601,6 [5658,9; 12905,9]	0,040
Аполипопротеин А1	1,5 [1,3; 1,7]	1,5 [1,3; 1,8]	0,273
Аполипопротеин В, г/л	1,0 [0,8; 1,2]	1,0 [0,9; 1,2]	0,055
АпоА1 : АпоВ	0,7 [0,5; 0,8]	0,7 [0,6; 0,8]	0,303
Липопротеин-а, нмоль/л	27,5 [12,0; 74,9]	32,2 [13,7; 90,9]	0,260
СРБ, мг/л	10,0 [4,0; 21,0]	11,0 [6,0; 23,2]	0,120
СОЭ, мм/час	38,0 [23,0; 58,0]	43,5 [30,0; 60,0]	0,014
АЦЦП, Ед/мл	154,3 [11,6; 702,1]	267,2 [28,1; 936,9]	0,022
Фибриноген, г/л	4,8 [4,0; 5,7]	4,8 [4,0; 5,8]	0,853
Гомоцистеин, ммоль/л	13,9 [11,5; 17,1]	14,3 [12,1; 17,8]	0,059
ХС ЛВП, ммоль/л	3,4 [2,8; 4,1]	3,5 [2,9; 4,4]	0,160
Альбумин, г/л	43,0 [41,0; 45,0]	42,0 [40,0; 45,0]	0,047
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	5,1 [3,9; 6,8]	5,9 [3,9; 7,5]	0,034
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	297,0 [244,0; 356,5]	291,5 [235,8; 363,5]	0,486

**Примечание:** данные представлены как Ме [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе; \* – учитывались оба режима дозирования (1 раз в 4 нед. и 1 раз в 2 нед. 64 мг подкожно); НССС – нежелательные сердечно-сосудистые события; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; \*\* – повышенным артериальным давлением считалось систолическое  $\geq 150$  мм рт. ст. или диастолическое  $> 90$  мм рт. ст.; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; РА – ревматоидный артрит; РФ – ревматоидный фактор; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ООАЗП – общая оценка активности заболевания пациентом; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеиды высокой плотности; ЛНП – липопротеиды низкой плотности; АпоА1 – аполипопротеин А1; АпоВ – аполипопротеин В; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

Был проведен анализ влияния исходных клинико-демографических и лабораторных параметров на риск развития НССС в объединенной когорте пациентов, получавших олокизумаб в исследованиях CREDO 1–4. В качестве лабораторных параметров в анализ были включены гематологические и биохимические маркеры, ассоциированные с системным воспалением у пациентов с РА: С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), фибриноген, гомоцистеин, число нейтрофилов и тромбоцитов, а также уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и альбумина. Для поиска факторов, влияющих на риск развития НССС, были проанализированы все пациенты, имеющие данные липидного профиля и получающие ОКЗ в любой дозировке ( $n = 2131$ ).

Также в объединенной популяции пациентов, получавших ОКЗ, адалимумаб и плацебо в исследованиях

CREDO 1–3, была изучена динамика лабораторных параметров, отражающих риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая липидный профиль и уровни воспалительно-метаболических маркеров: адипонектина, АпоВ, АпоА1, соотношения АпоВ/АпоА1, ЛП(а), гомоцистеина и альбумина в сыворотке крови. Исследование биомаркеров проводилось в центральной лаборатории (Quintiles Central Laboratory) с использованием стандартных методов.

### Статистический анализ

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов, включая лабораторные показатели, активность РА и наличие в анамнезе ССЗ, описывали с использованием стандартных методов описательной статистики. В связи с тем, что не все пациенты начинали терапию

исследуемым препаратом одновременно, в анализе времени до события в качестве исходной точки использовался момент первого введения ОКЗ. Для улучшения клинической интерпретации лабораторные переменные были предварительно дихотомизированы по референсным значениям. При этом значения коэффициентов инфляции дисперсии (VIF, variance inflation factor) во всех переменных оставались в допустимых пределах (все  $<2$ ), что указывает на отсутствие существенной мультиколлинеарности. Допущение пропорциональности рисков было подтверждено с использованием глобального теста на остаток Шенфельда ( $p>0,05$ ). Динамику анализируемых лабораторных параметров оценивали на исходном уровне, а также на 12-й и 24-й неделях для основных контролируемых исследований (CREDO 1–3) по группам терапии. Изменения по сравнению с исходным уровнем анализировались внутри групп с использованием парного критерия Вилкоксона, а межгрупповые сравнения между ОКЗ, плацебо и МАТ к ФНО- $\alpha$  (адалимумабом) проводились с помощью непараметрического теста Манна – Уитни. Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития НССС на фоне терапии ОКЗ (объединенная когорта вне зависимости от частоты введения), применялись модели пропорциональных рисков Кокса. Продолжительность наблюдения рассчитывалась от момента начала лечения до первого эпизода НССС, даты завершения участия в исследовании или даты последнего визита (цензурирование). В анализе учитывался только первый эпизод НССС, даже если у пациента в дальнейшем возникали повторные события. Однофакторный анализ проводился с использованием отдельных моделей Кокса для каждой переменной. Предикторы с уровнем статистической значимости  $p<0,10$  включались в процедуру пошагового отбора с применением критерия Акаике (AIC, Akaike Information Criterion) для построения окончательной многофакторной модели. Все статистические анализы выполнялись в программной среде R версии 4.4.1 (R Foundation for Statistical Computing, Австрия). Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

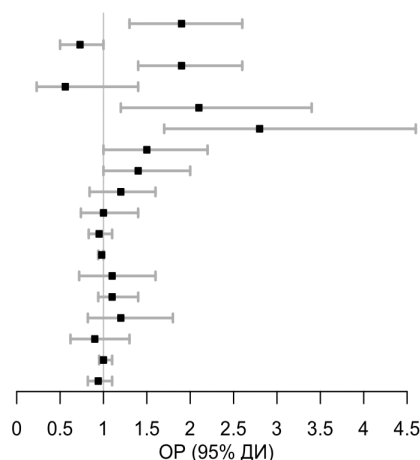
Общая продолжительность лечения ОКЗ составила 3625 пациенто-лет, средняя продолжительность лечения – 1,6 года (максимально – 2,4 года). Исследователями был репортирован 121 случай НССС, и еще 31 случай НССС был установлен и подтвержден независимым комитетом. Таким образом, число больных с наличием НССС составило 152, без таковых – 1979 (табл. 1). Медиана времени от назначения исследуемого препарата до развития НССС составила 61 нед. События не имели очевидной временной тенденции и были равномерно распределены по времени.

Однофакторный анализ выявил статистически значимые исходные характеристики пациентов с РА, связанные с повышением риска НССС, такие как более пожилой возраст, увеличение ИМТ, наличие ССЗ в анамнезе, АГ (рис. 1) и лабораторные показатели – повышение СОЭ, уровня ХС, ТГ, АЦП, числа нейтрофилов и снижение концентрации альбумина (рис. 2).

В многофакторной модели (рис. 3) пропорциональных рисков Кокса несколько исходных факторов оказались статистически значимо связанными с риском развития НССС у пациентов с РА, получавших ОКЗ, включая пожилой возраст (относительный риск (ОР) – 1,59; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,12–2,26;  $p=0,0091$ ), избыточная масса тела (ОР=1,75; 95% ДИ: 1,26–2,45;  $p=0,0010$ ), наличие АГ (ОР=2,44; 95% ДИ: 1,46–4,06;  $p=0,0006$ ), увеличение концентрации АпоА1 (ОР=2,23; 95% ДИ: 1,05–4,72;  $p=0,0366$ ), в то время как увеличение содержания альбумина ассоциировалось со снижением риска (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,49–0,96;  $p=0,0293$ ).

При анализе исходного уровня биомаркеров и его динамики (на 12-й и 24-й неделях) установлено, что на фоне терапии ОКЗ отмечено статистически значимое повышение концентрации адипонектина, снижение уровня гомотеистина и Лп(а) и отсутствие динамики соотношения АпоВ/АпоА1 (рис. 4).

Характеристики	ОР (95% ДИ)	p-значение
Возраст ( $>60$ vs $\leq 60$ )	1,90 (1,30–2,60)	$<0,001$
Пол (Женщины vs Мужчины)	0,73 (0,50–1,00)	0,088
ИМТ ( $>30$ vs $\leq 30$ )	1,90 (1,40–2,60)	$<0,001$
Семейный анамнез ССЗ (Наличие vs Отсутствие)	0,56 (0,23–1,40)	0,200
ССЗ в анамнезе пациента (Наличие vs Отсутствие)	2,10 (1,20–3,40)	0,005
Повышенное АД (Наличие vs Отсутствие)	2,80 (1,70–4,60)	$<0,001$
Статус курильщика (Курит vs Не курит)	1,50 (1,00–2,20)	0,042
Прием лип. и кардиопрепарат (Да vs Нет)	1,40 (1,00–2,00)	0,027
Использование ГК (Да vs Нет)	1,20 (0,84–1,60)	0,370
Использование НПВП (Да vs Нет)	1,00 (0,74–1,40)	0,850
Длительность приема МТ	0,95 (0,83–1,10)	0,410
Доза МТ	0,98 (0,94–1,00)	0,400
Серопозитивность по РФ (Да vs Нет)	1,10 (0,72–1,60)	0,750
DAS28-CPB	1,10 (0,94–1,40)	0,170
ЧБС28	1,20 (0,82–1,80)	0,340
ЧПС28	0,90 (0,62–1,30)	0,570
ООА3П	1,00 (0,95–1,10)	0,420
Стаж РА	0,94 (0,82–1,10)	0,340

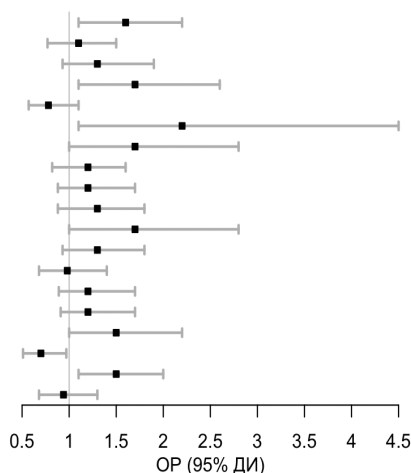


**Рис. 1.** Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса (основанная на референсных значениях) – клинико-демографические показатели: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АД – артериальное давление; ГК – глюкокортикоиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; МТ – метотрексат; РФ – ревматоидный фактор; DAS28-CPB – Disease Activity Score 28 с определением уровня С-реактивного белка; ЧБС28 – число болезненных суставов из 28; ЧПС28 – число припухших суставов из 28; ООА3П – общая оценка активности заболевания пациентом; РА – ревматоидный артрит



## Характеристики ОР (95% ДИ) р-значение

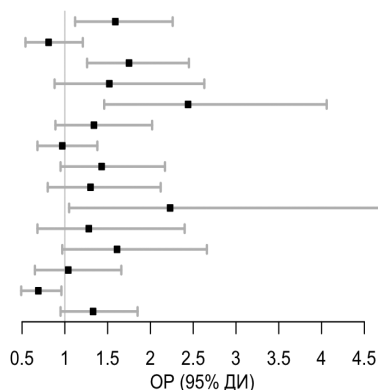
ХС (>5,6 vs ≤ 5,6)	1,60 (1,10–2,20)	0,011
ЛВП (>1,55 vs ≤ 1,55)	1,10 (0,77–1,50)	0,700
ЛНП (>3,37 vs ≤ 3,37)	1,30 (0,93–1,90)	0,120
Триглицериды (>2,25 vs ≤ 2,25)	1,70 (1,10–2,60)	0,015
Адипонектин (>9,28 vs ≤ 9,28)	0,78 (0,57–1,10)	0,130
АпоА1 (>2,25 (2,02) vs ≤ 2,25 (2,02))	2,20 (1,10–4,50)	0,028
АпоВ (>1,4 vs ≤ 1,4)	1,70 (1,00–2,80)	0,038
АпоА1 : АпоВ (>0,8 vs ≤ 0,8)	1,20 (0,82–1,60)	0,410
Липопротеин-а (>29 vs ≤ 29)	1,20 (0,88–1,70)	0,250
СРБ (>5 vs ≤ 5)	1,30 (0,88–1,80)	0,200
СОЭ (>20 (>15) vs ≤ 20 (<15))	1,70 (1,00–2,80)	0,033
АЦЦП (>163 vs ≤ 163)	1,30 (0,93–1,80)	0,140
Фибриноген (>4 vs ≤ 4)	0,98 (0,68–1,40)	0,920
Гомоцистеин (>14,1 vs ≤ 14,1)	1,20 (0,89–1,70)	0,200
ХС-ЛВП (>3,4 vs ≤ 3,4)	1,20 (0,91–1,70)	0,170
(ХС-ЛВП) - ХС (>3,5 vs ≤ 3,5)	1,50 (1,00–2,20)	0,034
Альбумин (>42 vs ≤ 42)	0,70 (0,51–0,97)	0,030
Нейтрофилы (>5,56 vs ≤ 5,56)	1,50 (1,10–2,00)	0,018
Тромбоциты (>306 vs ≤ 306)	0,94 (0,68–1,30)	0,720



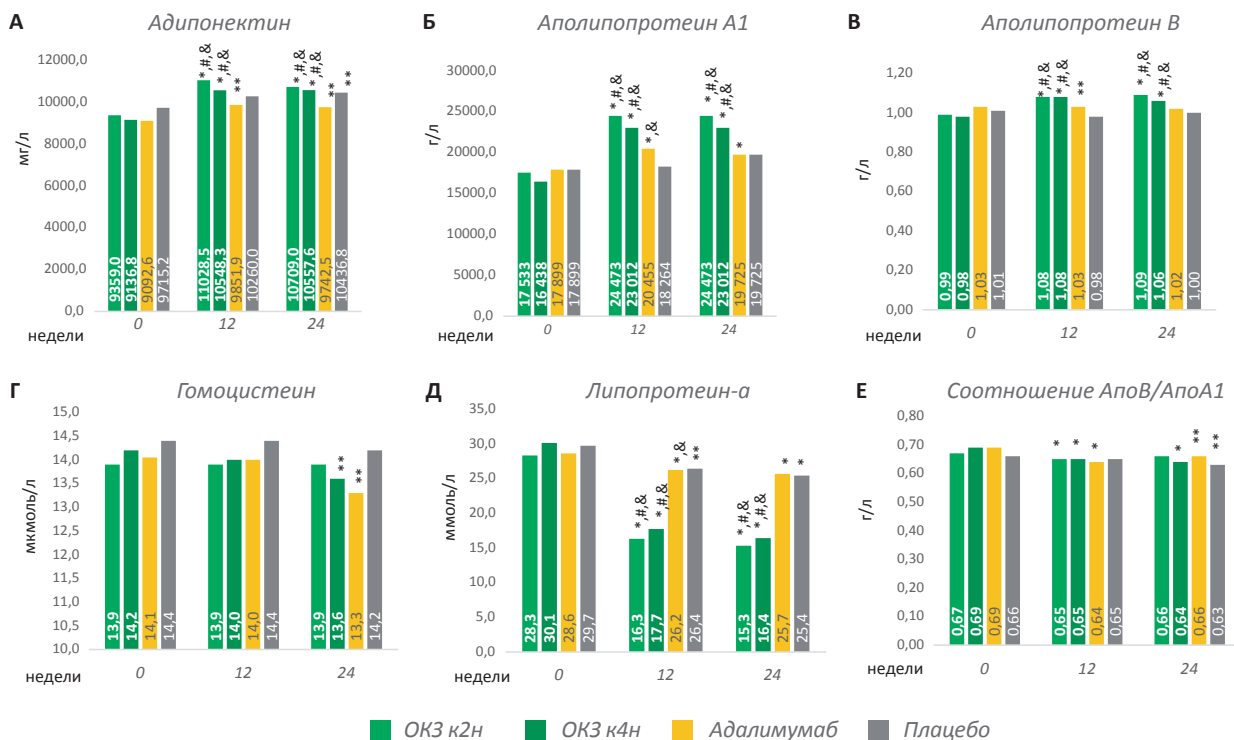
**Рис. 2.** Однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса (основанная на референсных значениях) – лабораторные показатели: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности; АпоА1 – аполипопротеин А1; АпоВ – аполипопротеин В; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

## Характеристики ОР (95% ДИ) р-значение

Возраст (>60 vs ≤ 60)	1,59 (1,12–2,26)	0,0091
Пол (Женщины vs Мужчины)	0,81 (0,54–1,21)	0,3015
ИМТ (>30 vs ≤ 30)	1,75 (1,26–2,45)	0,001
ССЗ в анамнезе пациента (Наличие vs Отсутствие)	1,52 (0,88–2,63)	0,1348
Повышенное АД (Наличие vs Отсутствие)	2,44 (1,46–4,06)	6e-04
Статус курильщика (Курит vs Не курит)	1,34 (0,89–2,02)	0,167
Прием лип. и кардиопрепарат (Да vs Нет)	0,97 (0,68–1,38)	0,867
ХС (>5,6 vs ≤ 5,6)	1,43 (0,95–2,17)	0,0868
Триглицериды (>2,25 vs ≤ 2,25)	1,3 (0,8–2,12)	0,2893
АпоА1 (>2,25 (2,02) vs ≤ 2,25 (2,02))	2,23 (1,05–4,72)	0,0366
АпоВ (>1,4 vs ≤ 1,4)	1,28 (0,68–2,4)	0,4396
СОЭ (>20 (>15) vs ≤ 20 (<15))	1,61 (0,97–2,66)	0,0642
(ХС-ЛВП) - ХС (>3,5 vs ≤ 3,5)	1,04 (0,65–1,66)	0,8829
Альбумин (>42 vs ≤ 42)	0,69 (0,49–0,96)	0,0293
Нейтрофилы (>5,56 vs ≤ 5,56)	1,33 (0,95–1,85)	0,0956



**Рис. 3.** Многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса: ОР – относительный риск; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ХС – холестерин; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛВП – липопротеины высокой плотности



**Рис. 4.** Динамика биомаркеров (CREDO 1–3) на фоне терапии олокизумабом (OK3); к2н – каждые 2 недели; к4н – каждые 4 недели; АпоВ – аполипопротеин В; АпоА1 – аполипопротеин А1; \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным; # –  $p < 0,001$  по сравнению с адалимумабом; & –  $p < 0,001$  по сравнению с плацебо

## Обсуждение

Предполагается, что при РА подавление активности воспаления может оказывать благоприятное влияние не только на прогрессирование деструкции суставов, но и на риск развития сопутствующей кардиоваскулярной патологии, в первую очередь атеросклеротического поражения сосудов [21, 42, 43]. В то же время материалы нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с РА, получавших ОКЗ, классические факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (пожилой возраст, избыточная масса тела и АГ) являются независимыми предикторами развития НССС. Это соответствует представлениям о том, что традиционные факторы риска являются важными детерминантами сердечно-сосудистых исходов при РА независимо от активности воспаления и типа противовоспалительной терапии [21, 44]. Установлено также, что лечение ОКЗ (как и ТЦЗ) ассоциируется с увеличением уровней ХС и ТГ [29, 30, 45–47]. Однако развитие дислипотеинемии на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 не приводит к повышению риска НССС [33, 48–50].

Системное воспаление и блокада ИЛ-6 оказывают влияние и на другие потенциальные факторы риска ССЗ, такие как резистентность к инсулину и ИМТ [50–52]. В наших предыдущих исследованиях установлено, что у пациентов с РА на фоне терапии ТЦЗ и ОКЗ снижение активности заболевания ассоциируется с увеличением как жировой, так и тощей массы, а также уровней лептина, адипонектина и инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови [53], что соответствует материалам данной работы [54].

Представляет интерес изучение связи между гиперпродукцией ИЛ-6 и увеличением концентрации Лп(а) [55–58]. Напомним, что ЛП(а) является частицей ЛНП, в которой АпоВ ковалентно связан с белком АпоА, напоминающим плазминоген. Концентрация Лп(а), кодирующаяся геном *LPA*, повышается на фоне широкого спектра воспалительных заболеваний, включая РА, и ассоциируется с атеросклеротическим поражением сосудов. Примечательно, что ген *LPA* имеет несколько отвечающих элементов для ИЛ-6 и ведет себя как белок острой фазы воспаления. Имеются сообщения о снижении концентрации Лп(а) на фоне лечения ингибиторами ИЛ-6 [57], что соответствует данным, полученным в нашем исследовании.

АпоВ отражает суммарное число атерогенных частиц, способных проникать в сосудистую стенку и инициировать атеросклероз, тогда как АпоА1 является ключевым компонентом антиатерогенных ЛВП, обеспечивающих обратный транспорт ХС, обладающий противовоспалитель-

ными свойствами [59, 60]. При этом соотношение АпоВ/АпоА1 рассматривается как интегральный показатель атерогенности. По нашим данным, на фоне терапии ОКЗ, несмотря на повышение абсолютных концентраций АпоВ и АпоА1, не отмечено отрицательной динамики соотношения АпоВ/АпоА1.

Настоящее исследование имеет ряд методологических ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов. Результаты не корректировались с учетом множественного тестирования, а само исследование не было изначально спланировано и статистически рассчитано для оценки риска развития НССС. Несмотря на объем выборки (2131 пациент), количество зарегистрированных случаев НССС (152 события) относительно невелико, что ограничивает статистическую мощность многофакторного анализа и может приводить к нестабильности оценок коэффициентов регрессии. Анализ не учитывал возможные временные ковариаты и потенциальные смешивающие факторы, такие как АГ, прием статинов, антитромбоцитарных средств и глюкокортикоидов.

Таким образом, у пациентов с РА, получавших ОКЗ, факторами риска развития НССС были пожилой возраст, увеличение ИМТ, АГ, повышение уровня АпоА1 и снижение концентрации альбумина. Эти результаты подчеркивают важность комплексного мониторинга сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов с РА [61, 62]. Благоприятная динамика биомаркеров риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на активной терапии по сравнению с группой плацебо указывает на вероятное положительное воздействие ОКЗ на сердечно-сосудистую систему.

## 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. Лемак М.С., Кузькина С.М. и Егорова А.Н. являются сотрудниками АО «Р-Фарм».

## Дополнительная информация

Исследование выполнено при спонсорской поддержке АО «Р-Фарм». 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.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis — no longer a theory. *Clin Chem*. 2021;67(1):131–142. doi: 10.1093/clinchem/hvaa275
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Кардиоваскулярные проблемы ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(4):4–9. [Nassonov EL, Popkova TV. Cardiovascular problems of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(4):4–9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2004-794
- 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
- Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2008;59(12):1690–1697. doi: 10.1002/art.24092
- del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3413–3423. doi: 10.1002/art.21397
- Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, et al. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular

- disease. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(3):560-565. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206411
7. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7
  8. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A systematic review. *F1000Res*. 2022;11:466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2
  9. Попкова ТВ, Новикова ДС, Насонов ЕЛ. Сердечно-сосудистые заболевания при ревматоидном артрите: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(2):122-128. [Popkova TV, Novikova DS, Nasonov EL. Cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis: Latest data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):122-128 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-122-128
  10. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Противовоспалительная терапия атеросклероза — вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-473. [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-473 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-465-473
  11. Попкова ТВ, Новиков ДС, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 6 и сердечно-сосудистая патология при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(4):64-72. [Popkova TV, Novikov DS, Nasonov EL. Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(4):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-63
  12. Ajoalabady A, Pratico D, Lin L, Mantzoros CS, Bahijri S, Tuomilehto J, et al. Inflammation in atherosclerosis: Pathophysiology and mechanisms. *Cell Death Dis*. 2024;15(11):817. doi: 10.1038/s41419-024-07166-8
  13. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2022;128(11):1728-1746. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
  14. Mehta NN, deGoma E, Shapiro MD. IL-6 and cardiovascular risk: A narrative review. *Curr Atheroscler Rep*. 2024;27(1):12. doi: 10.1007/s11883-024-01259-7
  15. Katkenov N, Mukhatayev Z, Kozhakhmetov S, Sailybayeva A, Bekbossynova M, Kushugulova A. Systematic review on the role of IL-6 and IL-1 $\beta$  in cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(7):206. doi: 10.3390/jcdd11070206
  16. 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 Musculoskelet Dis*. 2024;16:1759720X241283340. doi: 10.1177/1759720X241283340
  17. Jia X, Yang Z, Li J, Mei Z, Jia L, Yan C. The impact of biologic agents on cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: A meta analysis. *PLoS One*. 2024;19(8):e0306513. doi: 10.1371/journal.pone.0306513
  18. Garmish O, Smiyan S, Hladkykh F, Koshak B, Komorovsky R. The effects of disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular risk in inflammatory joint diseases: Current evidence and uncertainties. *Vasc Health Risk Manag*. 2025;21:593-605. doi: 10.2147/VHRM.S523939
  19. Giachi A, Cugno M, Gualtierotti R. Disease-modifying anti-rheumatic drugs improve the cardiovascular profile in patients with rheumatoid arthritis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1012661. doi: 10.3389/fcvm.2022.1012661
  20. Karpouzas GA, Ormseth SR, van Riel PLCM, Gonzalez-Gay MA, Corrales A, Rantapää-Dahlqvist S, et al. Biological use influences the impact of inflammation on risk of major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2024;10(3):e004546. doi: 10.1136/rmdopen-2024-004546
  21. Buch MH, Mallat Z, Dweck MR, Tarkin JM, O'Regan DP, Ferreira V, et al. Current understanding and management of cardiovascular involvement in rheumatic immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(10):614-634. doi: 10.1038/s41584-024-01149-x
  22. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибция 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-599 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
  23. Su JH, Luo MY, Liang N, Gong SX, Chen W, Huang WQ, et al. Interleukin-6: A novel target for cardio-cerebrovascular diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:745061. doi: 10.3389/fphar.2021.745061
  24. Rose-John S, Jenkins BJ, Garbers C, Moll JM, Scheller J. Targeting IL-6 trans-signalling: past, present and future prospects. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(10):666-681. doi: 10.1038/s41577-023-00856-y
  25. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T, Hashizume M, John MR, Kishimoto T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(6):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
  26. Cau R, Saba L. Interlinking pathways: A narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2024;14(6):1186-1201. doi: 10.21037/cdt-24-344
  27. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.147360/1995-4484-2022-505-518
  28. Dimosiari A, Patoulas D, Kitas GD, Dimitroulas T. Do interleukin-1 and interleukin-6 antagonists hold any place in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease and related co-morbidities? An overview of available clinical evidence. *J Clin Med*. 2023;12(4):1302. doi: 10.3390/jcm12041302
  29. Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):117-127. doi: 10.1002/art.38894
  30. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):694-702. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204345
  31. Albers JJ, Slee A, Fleg JL, O'Brien KD, Marcovina SM. Relationship of baseline HDL subclasses, small dense LDL and LDL tri-lipid to cardiovascular events in the AIM-HIGH clinical trial. *Atherosclerosis*. 2016;251:454-459. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.019
  32. Pierini FS, Botta E, Soriano ER, Martin M, Boero L, Meroño T, et al. Effect of tocilizumab on LDL and HDL characteristics in patients with rheumatoid arthritis. An observational study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(2):803-815. doi: 10.1007/s40744-021-00304-0
  33. Giles JT, Sattar N, Gabriel S, Ridker PM, Gay S, Warne C, et al. Cardiovascular safety of tocilizumab versus etanercept in rheumatoid arthritis: A randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):31-40. doi: 10.1002/art.41095
  34. Castagné B, Viprey M, Martin J, Schott AM, Cucherat M, Soubrier M. Cardiovascular safety of tocilizumab: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220178. doi: 10.1371/journal.pone.0220178
  35. Xie F, Yun H, Levitan EB, Muntner P, Curtis JR. Tocilizumab and the risk of cardiovascular disease: Direct comparison among biologic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1004-1018. doi: 10.1002/acr.23737
  36. Kim SC, Solomon DH, Rogers JR, Gale S, Klearman M, Sarsour K, et al. No difference in cardiovascular risk of tocilizumab versus abatacept for rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(3):399-405. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.03.012



37. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. Godbole S, Solomon JL, Johnson M, Srivastava A, Carsons SE, Belilos E, et al. Treating cardiovascular disease in the inflammatory setting of rheumatoid arthritis: An ongoing challenge. *Biomedicine*. 2024;12(7):1608. doi: 10.3390/biomedicine12071608
43. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ. Атеросклероз: перспективы противовоспалительной терапии. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV. Atherosclerosis: Perspectives of anti-inflammatory therapy. *Terapevticheskie arkhiv*. 2018;90(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh201890514-12
44. Atzeni F, Rodríguez-Carrio J, Popa CD, Nurmohamed MT, Szűcs G, Szekanecz Z. Publisher correction: Cardiovascular effects of approved drugs for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(5):306. doi: 10.1038/s41584-021-00616-z
45. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, Musselman D, Giles JT, Bathon JM, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):372-380. doi: 10.1002/art.38920
46. Liu D, Luo S, Li Z. Multifaceted roles of adiponectin in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(2):1084-1090. doi: 10.1016/j.intimp.2015.08.013
47. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Абрамкин АА, Лисицына ТА, Демин НВ, и др. Влияние ингибиторов интерлейкина 6 на состав тела, адипоцитокينات и инсулиноподобный фактор роста 1 у пациентов с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):298-304. [Kondratyeva LV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Abramkin AA, Lisitsyna TA, Demin NV, et al. Effect of interleukin 6 blockers on body composition, adipocytokines and insulin-like growth factor 1 in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):298-304 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-298-304
48. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein – the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med*. 1989;321(19):1311-1316.
49. Babyak MA. What you see may not be what you get: A brief, non-technical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med*. 2004;66(3):411-421.
50. Tong X, Shen CY, Jeon HL, Li Y, Shin JY, Chan SC, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis patients treated with targeted synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: A multi-centre cohort study. *J Intern Med*. 2023;294(3):314-325. doi: 10.1111/joim.13681
51. Кондратьева ЛВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Блокада сигнального пути интерлейкина 6 при ревматоидном артрите: влияние на ожирение, адипоцитокينات и метаболизм глюкозы. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):658-666. [Kondratyeva LV, Gorbunova YuS, Popkova TV, Nasonov EL. Blockade of the interleukin-6 signaling pathway in rheumatoid arthritis: Effects on obesity, adipocytokines and glucose metabolism. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):658-666 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-658-666
52. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):280-283. [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: Relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):280-283 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283
53. Bilski J, Schramm-Luc A, Szczepanik M, Mazur-Biały AI, Bonior J, Luc K, et al. Adipokines in rheumatoid arthritis: Emerging biomarkers and therapeutic targets. *Biomedicine*. 2023;11(11):2998. doi: 10.3390/biomedicine11112998
54. Zonova E, Abbate A, Feist E, Yakushin S, Lemak M, Egorova A, et al. Elevated serum adiponectin levels during olokizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis correlate with high-density lipoprotein lipid profile independently of body mass index: Results from the double-blind, randomized controlled phase III studies. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(Suppl 9).
55. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, Boatwright W, Ballantyne CM. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am J Prev Cardiol*. 2024;18:100651. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100651
56. Mohammadnia N, van Broekhoven A, Bax WA, Eikelboom JW, Mosterd A, Fiolet ATL, et al. Interleukin-6 modifies lipoprotein(a) and oxidized phospholipids associated cardiovascular disease risk in a secondary prevention cohort. *Atherosclerosis*. 2025;405:119211. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2025.119211
57. Makris A, Barkas F, Sfakakis PP, Liberopoulos E, Filippatos TD, Ray KK, et al. Lipoprotein(a), interleukin-6 inhibitors, and atherosclerotic cardiovascular disease: Is there an association? *Atheroscler Plus*. 2023;54:1-6. doi: 10.1016/j.athplu.2023.09.001
58. Volgman AS, Koschinsky ML, Mehta A, Rosenson RS. Genetics and pathophysiological mechanisms of lipoprotein(a)-associated cardiovascular risk. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(12):e033654. doi: 10.1161/JAHA.123.033654
59. Ahmad M, Sniderman AD, Hegele RA. Apolipoprotein B in cardiovascular risk assessment. *CMAJ*. 2023;195(33):E1124. doi: 10.1503/cmaj.230048
60. Mehta A, Shapiro MD. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*. 2022;19(3):168-179. doi: 10.1038/s41569-021-00613-5
61. Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice. *Heart*. 2022;108(1):73-79. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316378
62. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, Obuchowski N, et al. Assessing the performance of prediction models: A framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128-138. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2

Зонина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>

Егорова А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0405-9590>

Лемак М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4793-7477>

Кузькина С.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2230-5847>

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

# Влияние клинико-демографических факторов на эффективность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: post hoc анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS

Л.П. Ананьева<sup>1</sup>, А.М. Лиля<sup>1,2</sup>, И.З. Гайдукова<sup>3,4</sup>, Д.И. Абдулганиева<sup>5,6</sup>, М.Н. Старовойтова<sup>1</sup>, Г.В. Лукина<sup>7</sup>, А.А. Порозова<sup>8</sup>, А.В. Еремеева<sup>8</sup>, П.С. Пухтинская<sup>8</sup>, Е.Л. Насонов<sup>1,9</sup>

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

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

<sup>3</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25 им. В.А. Насоновой» 190068, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Большая Подъездная, 30

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России 198015, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>5</sup>ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» 420064, Российская Федерация, Казань, Оренбургский тракт, 138

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Дивозилимаб (ДИВ) — новый препарат моноклональных антител против CD20, продемонстрировавший эффективность и безопасность у пациентов с системной склеродермией (ССД) в отношении снижения кожного фиброза и стабилизации функции легких.

**Цель исследования** — оценка динамики кожного фиброза по показателю mRSS (modified Rodnan Skin Score) на фоне терапии дивозилимабом у пациентов с системной склеродермией в зависимости от пола, длительности заболевания на момент назначения терапии и исходной функции легких.

**Материал и методы.** Проведен post hoc анализ данных 48 недель рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы BCD-132-5/LIBERIUS. В исследование включен 151 пациент с ССД с рандомизацией в группы ДИВ ( $n=76$ ) или Плацебо ( $n=75$ ). ДИВ вводился в виде внутривенной инфузии по 250 мг на неделях 0 и 2 и далее 500 мг 1 раз в 24 недели. Определена эффективность ДИВ по сравнению с плацебо в отношении уменьшения кожного фиброза по показателю mRSS в подгруппах пациентов, сформированных по полу (женский/мужской), продолжительности заболевания к моменту назначения терапии (до 3 лет, от 3 до 5 лет, 5 лет и более), а также по исходной функции легких (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) — % от должного:  $\geq 80\%$  или  $< 80\%$ ).

**Результаты.** Среднее изменение и стандартное отклонение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 у мужчин составило  $-6,1 \pm 2,1$  в группе ДИВ и  $1,6 \pm 6,2$  в группе Плацебо (разность скорректированных средних (PCC) составила  $-7,5$  (95%-й доверительный интервал (95% ДИ):  $-11,6; -3,4$ ;  $p=0,0004$ ). В подгруппе женщин изменение mRSS составило  $-5,1 \pm 4,1$  и  $-2,5 \pm 4,4$  в группах ДИВ и Плацебо (PCC= $-2,5$  (95% ДИ:  $-4,0; -1,0$ );  $p=0,001$ ) соответственно.

В подгруппе пациентов с продолжительностью заболевания до 3 лет динамика балла mRSS была наиболее выраженной:  $-5,6 \pm 4,0$  на фоне ДИВ по сравнению с  $-0,7 \pm 6,0$  на фоне плацебо (PCC= $-5,2$  (95% ДИ:  $-7,4; -2,9$ );  $p<0,0001$ ). В остальных подгруппах снижение показателя было численно больше на терапии ДИВ по сравнению с плацебо:  $-5,2 \pm 3,5$  и  $-2,2 \pm 2,9$  (PCC= $-2,6$  (95% ДИ:  $-5,5; 0,3$ );  $p=0,078$ ) в подгруппе с продолжительностью от 3 до 5 лет и  $-5,0 \pm 4,2$  и  $-3,4 \pm 3,8$  (PCC= $-1,2$  (95% ДИ:  $-3,5; 1,0$ );  $p=0,285$ ) в подгруппе с длительностью ССД более 5 лет.

ДИВ показал значимый эффект как в подгруппе с исходно нормальной функцией легких, в которой динамика балла mRSS составила  $-5,4 \pm 3,5$  в группе ДИВ и  $-2,4 \pm 4,2$  в группе плацебо (PCC= $-2,8$  (95% ДИ:  $-4,4; -1,2$ );  $p=0,0008$ ), так и у пациентов с исходной ФЖЕЛ  $< 80\%$  от должного, у которых снижение балла mRSS составило  $-4,9 \pm 4,6$  и  $-0,1 \pm 7,0$  на фоне ДИВ и плацебо соответственно (PCC= $-5,5$  (95% ДИ:  $-8,6; -2,4$ );  $p=0,0006$ ).

Выявлено статистически значимое различие в эффекте препарата на динамику кожного фиброза по показателю mRSS между мужчинами и женщинами ( $p=0,024$ ). Не выявлено статистически значимых различий в эффективности ДИВ между подгруппами пациентов с различной продолжительностью заболевания ( $p=0,056$ ) и исходно нормальной и сниженной функцией легких ( $p=0,133$ ).

**Заключение.** ДИВ является перспективной и эффективной терапевтической опцией для всех пациентов с ССД вне зависимости от пола, однако у мужчин возможно ожидать более выраженный эффект в виде уменьшения кожного фиброза. Терапия ДИВ является целесообразной при любой длительности ССД, однако наибольшая эффективность препарата в отношении кожного фиброза наблюдается у пациентов с недавно развившимся заболеванием. Статистически значимое выраженное снижение кожного счета у пациентов с исходно нормальной и сниженной функцией легких определяет возможность применения ДИВ у широкой популяции пациентов с ССД. Это создает перспективы улучшения прогноза для висцеральных поражений на фоне терапии ДИВ, особенно в случае рано начатой терапии.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, дивозилимаб, моноклональное антитело к CD20, кожный счет, mRSS

**Для цитирования:** Ананьева ЛП, Лилля АМ, Гайдукова ИЗ, Абдулганиева ДИ, Старовойтова МН, Лукина ГВ, Порозова АА, Еремеева АВ, Пухтинская ПС, Насонов ЕЛ. Влияние клинико-демографических факторов на эффективность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: post hoc анализ рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS.

*Научно-практическая ревматология.* 2025;63(6):619–628.

420012, Российская Федерация, Казань, ул. Бутлерова, 49

<sup>7</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>8</sup>АО «БИОКАД»

198515, Российская Федерация,

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

<sup>9</sup>ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

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

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

<sup>2</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>3</sup>Saint Petersburg Clinical Rheumatology Hospital N 25 named after V.A. Nasonova

190068, Russian Federation, Saint Petersburg, Bolshaya Podyacheskaya str., 30

<sup>4</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov 191015, Russian Federation,

## THE IMPACT OF CLINICAL AND DEMOGRAPHIC FACTORS ON THE EFFICACY OF DIVOZILIMAB IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: POST HOC ANALYSIS OF THE RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED PHASE III CLINICAL TRIAL LIBERIUS

Lidia P. Ananyeva<sup>1</sup>, Alexander M. Lila<sup>1,2</sup>, Inna Z. Gaydukova<sup>3,4</sup>, Diana I. Abdulganieva<sup>5,6</sup>, Mayya N. Starovoytova<sup>1</sup>, Galina V. Lukina<sup>7</sup>, Anastasiya A. Porozova<sup>8</sup>, Anna V. Eremeeva<sup>8</sup>, Polina S. Pukhtinskaya<sup>8</sup>, Evgeny L. Nasonov<sup>1,9</sup>

Divozilimab (DIV) is a new monoclonal antibody drug against CD20, which has demonstrated efficacy and safety in patients with systemic sclerosis (SS) in terms of reducing skin fibrosis and stabilizing lung function.

**The aim** of the study was to assess the dynamics of skin fibrosis according to the mRSS in SSD patients treated DIV with depending on gender, disease duration and initial lung function.

**Material and methods.** A post hoc analysis of data from a 48-week randomized placebo-controlled phase III clinical trial BCD-132-5/LIBERIUS was conducted. 151 patients with SS were randomized into groups treated with DIV ( $n=76$ ) or Placebo ( $n=75$ ). DIV was administered intravenously at 250 mg on weeks 0 and 2, and then at 500 mg once every 24 weeks. The efficacy of DIV compared to placebo in terms of reducing skin fibrosis according to the mRSS was evaluated in subgroups of patients formed by gender (female/male), disease duration at the time of therapy initiation (less than 3 years, from 3 to 5 years, and more than 5 years), as well as by initial lung function (forced vital capacity (FVC) % predicted  $\geq 80\%$ / $<80\%$ ).

**Results.** The average change in mRSS from baseline at week 48 in men was  $-6.1 \pm 2.1$  in the DIV and  $1.6 \pm 6.2$  in Placebo (LS mean difference (LSMD)  $-7.5$  (95% CI:  $-11.6$ ;  $-3.4$ );  $p=0.0004$ ). In the subgroup of women, the change in mRSS was  $-5.1 \pm 4.1$  and  $-2.5 \pm 4.4$  in the DIV and Placebo groups respectively (LSMD  $-2.5$  (95% CI:  $-4.0$ ;  $-1.0$ );  $p=0.001$ ).

In patients with a SS duration of up to 3 years, the mRSS dynamics was the most pronounced:  $-5.6 \pm 4.0$  in DIV compared to  $-0.7 \pm 6.0$  in placebo (LSMD  $-5.2$  (95% CI:  $-7.4$ ;  $-2.9$ );  $p<0.0001$ ). In the other subgroups, mRSS dynamics were numerically higher under DIV treatment compared to placebo:  $-5.2 \pm 3.5$  and  $-2.2 \pm 2.9$  (LSMD  $-2.6$  (95% CI:  $-5.5$ ;  $0.3$ );  $p=0.078$ ) in the subgroup with SS duration of 3 to 5 years and  $-5.0 \pm 4.2$  and  $-3.4 \pm 3.8$  (LSMD  $-1.2$  (95% CI:  $-3.5$ ;  $1.0$ );  $p=0.285$ ) in patients with a disease duration of more than 5 years.

DIV demonstrated a significant effect in the subgroup with initially normal lung function, where mRSS dynamics was  $-5.4 \pm 3.5$  in DIV and  $-2.4 \pm 4.2$  in placebo (LSMD  $-2.8$  (95% CI:  $-4.4$ ;  $-1.2$ );  $p=0.0008$ ), as well as in patients with initial FVC  $<80\%$  of predicted, where mRSS reduction was  $-4.9 \pm 4.6$  and  $-0.1 \pm 7.0$  in DIV and in placebo respectively (LSMD  $-5.5$  (95% CI:  $-8.6$ ;  $-2.4$ );  $p=0.0006$ ).

A statistically significant difference in mRSS dynamics was found between male and female subgroups ( $p=0.024$ ) and a trend toward higher efficacy in patients with disease duration of less than 3 years compared to subgroups with a SS duration of 3 to 5 years and more than 5 years ( $p=0.056$ ). No differences in DIV efficacy were found between subgroups of patients with initially normal and reduced lung function ( $p=0.133$ ).

**Conclusion.** DIV is a promising and effective therapeutic option for all patients with SS, regardless of gender, although a more pronounced effect on reducing skin fibrosis can be expected in men. DIV therapy is appropriate at any SS duration, but the highest efficacy in terms of skin fibrosis is observed in patients with recently developed disease. A significant and marked reduction in skin score in patients with initially normal and reduced lung function defines the possibility of DIV therapy in a broad population of SS patients. This is promising for improving the visceral lesions prognosis during DIV therapy, especially in the case of early therapy.

**Key words:** systemic sclerosis, divozilimab, anti-CD20 monoclonal antibody, mRSS

**For citation:** Ananyeva LP, Lila AM, Gaydukova IZ, Abdulganieva DI, Starovoytova MN, Lukina GV, Porozova AA, Eremeeva AV, Pukhtinskaya PS, Nasonov EL. The impact of clinical and demographic factors on the efficacy of divozilimab in patients with systemic sclerosis: Post hoc analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase III clinical trial LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):619–628 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-619-628

Системная склеродермия (ССД) — одно из наиболее тяжелых системных аутоиммунных ревматических заболеваний, которое проявляется аутоиммунным фиброзом и васкулопатией, обусловленными нарушениями микроциркуляции и воспалением [1, 2]. При этом развивается целый ряд прогрессирующих фиброзных изменений со стороны кожи и внутренних органов [1]. Неблагоприятное течение ССД проявляется развитием генерализованного фиброза вплоть до жизнеугрожающих состояний, обусловленных тяжелыми интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ), артериальной легочной гипертензией, поражением почек. В патогенезе ССД патологическая активация В-клеточного звена и гиперпродукция аутоантител занимают ведущее место, являясь предметом всестороннего изучения [1, 3]. Роль В-клеток в иммунопатогенезе

ССД многогранна и включает в себя не только синтез широкого спектра специфических антинуклеарных аутоантител, ассоциированных с тяжестью заболевания и прогнозом, но и стимуляцию синтеза провоспалительных и профибротических цитокинов, а также антигенпрезентирующую функцию с индукцией дифференцировки и активации Т-лимфоцитов, дендритных клеток и макрофагов [3–5]. Основными аутоантителами, характерными для ССД, являются антитела к топоизомеразе I (ранее использовалось сокращение анти-Sc170), антитела к РНК-топоизомеразе III и антицентромерные антитела, которые ассоциированы с определенными фенотипами ССД, выраженностью фиброза кожи и вовлечением внутренних органов [1]. К профибротическим медиаторам, участвующим в патогенезе ССД, относятся трансформирующий



Saint Petersburg,  
Kirochnaya str, 41A  
 \*Republican Clinical  
Hospital of the Republic  
of Tatarstan  
420064, Russian  
Federation, Kazan,  
Orenburgsky trakt, 138  
 \*Kazan State Medical  
University  
420012, Russian  
Federation, Kazan,  
Butlerova str., 49  
 \*Moscow Clinical  
Scientific and Practical  
Center named after  
A.S. Loginov  
of the Department  
of Healthcare of Moscow  
111123, Russian  
Federation, Moscow,  
Novogireevskaya str., 1,  
korpus 1  
 \*JSC BIOCAD  
198515, Russian  
Federation, Saint  
Petersburg, Strelina,  
Svyazi str., 38, building 1  
 \*I.M. Sechenov First  
Moscow State Medical  
University of the Ministry  
of Health Care of Russian  
Federation (Sechenov  
University)  
119991, Russian  
Federation, Moscow,  
Trubetskaya str., 8,  
building 2

**Контакты:** Ананьева  
Лидия Петровна,  
lpana@yandex.ru  
**Contacts:** Lidia Ananyeva,  
lpana@yandex.ru

**Поступила** 10.11.2025  
**Принята** 11.11.2025

фактор роста бета (TGF- $\beta$ , transforming growth factor-beta), фактор роста тромбоцитов (PDGF, platelet-derived growth factor) и фактор роста соединительной ткани (CTGF, connective tissue growth factor) [6]. Модифицированный кожный счет по Rodnan (mRSS, modified Rodnan Skin Score) является универсальным инструментом для клинической оценки утолщения кожи с целью анализа выраженности фиброза при ССД. Распространенность поражения кожи лежит в основе разделения ССД на диффузную и лимитированную формы. Наличие утолщения кожи дистальнее уровня локтевых и коленных суставов с поражением лица или без него характерно для лимитированной формы ССД, а распространение плотного отека и индурации кожи не только на дистальные отделы конечностей, но и проксимально относительно локтевых и коленных суставов свидетельствует о диффузной форме заболевания [7]. Анализ когорты EUSTAR [8] продемонстрировал, что регресс фиброза кожи связан с меньшей вероятностью прогрессирования поражения легких и лучшей выживаемостью при последующем наблюдении.

Образование антинуклеарных антител, а также синтез профибротических цитокинов непосредственно связаны с дисрегуляцией функций В-лимфоцитов, что позволяет рассматривать их в качестве перспективной мишени для терапевтического воздействия. В структуре целого ряда В-клеток, от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-клеток, имеется трансмембранный белок CD20, который регулирует клеточный цикл путем влияния на транспорт ионов кальция. Анти-CD20 моноклональные антитела с помощью апоптоза, антителозависимой и комплементзависимой клеточной цитотоксичности, а также антителозависимого клеточного фагоцитоза обеспечивают деплецию большого пула В-клеток, блокируя таким образом ключевые звенья иммунопатогенеза ССД — синтез аутоантител и фиброзообразования [1, 4, 5].

Первым анти-CD20 препаратом явился ритуксимаб (РТМ), химерное моноклональное антитело, продемонстрировавшее клинический эффект в отношении многих аутоиммунных и иммуновоспалительных заболеваний (ревматоидного артрита, АНЦА-ассоциированных васкулитов, системной красной волчанки, пузырчатки и других) [9]. Эффективность и безопасность РТМ в отношении ССД представлена в ряде работ зарубежных [10–13] и российских [14] специалистов. Продemonстрировано положительное влияние на кожный фиброз, стабилизацию функции легких и проявлений ИЗЛ, а также общее состояние пациентов с ССД, однако с учетом ограниченного объема доказательной базы РТМ не зарегистрирован к применению по данному показанию. В международных клинических рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций

(EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) [15] применение РТМ рассматривается в отношении как кожного фиброза, так и ИЗЛ, ассоциированного с ССД, с уровнем доказательности IA.

Дивозилимаб (ДИВ) представляет собой анти-CD20 моноклональное антитело класса IgG1 с высокой степенью гуманизации молекулы и модифицированным профилем гликозилирования Fc-фрагмента. За счет отсутствия фукозы Fc-фрагмент молекулы ДИВ имеет более высокое сродство к рецепторам эффекторных клеток, что обеспечивает повышение эффективности антителозависимой клеточной цитотоксичности и антителозависимого клеточного фагоцитоза. Таким образом, ДИВ обеспечивает эффективную деплецию В-лимфоцитов и демонстрирует значимую клиническую эффективность, благоприятный профиль безопасности и низкую иммуногенность у пациентов с рассеянным склерозом [16] и ССД [17]. Применение ДИВ при ССД обеспечивает значимое снижение кожного фиброза и стабилизацию функции легких на фоне благоприятного профиля безопасности, а также способствует снижению выраженности иммунологических отклонений со снижением числа пациентов с высоким уровнем аутоантител, в частности антител к топоизомеразе I [17].

Эффективность терапии ССД может зависеть от различных клинико-демографических факторов. Известно, что распространенность ССД в 5 раз выше у женщин [18], однако мужской пол ассоциируется с более тяжелым течением заболевания, худшим прогнозом и более высокой смертностью [19, 20]. При этом данные по эффективности различных вариантов терапии у пациентов в зависимости от пола являются крайне ограниченными [20]. Исходная функция легких на момент назначения терапии ССД также является важным параметром для оценки прогноза и эффективности терапии [21]. Кроме того, в настоящее время существуют противоречивые данные относительно эффективности раннего назначения иммуносупрессивной терапии ССД в целом и анти-CD20 препаратов в частности [22–24].

**Целью** post hoc анализа явилась оценка динамики кожного фиброза по показателю mRSS на фоне терапии препаратом дивозилимаб у пациентов с ССД в зависимости от пола, длительности заболевания на момент назначения терапии и исходной функции легких.

## Материалы и методы

BCD-132-5/LIBERIUS представляет собой многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование III фазы для изучения эффективности и безопасности ДИВ у пациентов с ССД (ClinicalTrials.gov:

NCT05726630). В исследование включен 151 пациент 18 лет и старше с подтвержденным диагнозом ССД в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology)/EULAR 2013 г. Критерием включения был показатель mRSS  $\geq 10$  и  $\leq 20$  баллов. Допускалось включение пациентов с mRSS=7–9 баллов при наличии данных об активном прогрессировании заболевания с увеличением кожного счета на 25% или на 5 баллов в срок не позднее чем за 6 месяцев до скрининга. Разрешалось включение пациентов с форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ) не менее 40% от должной величины. В исследование не включались пациенты с индуцированной склеродермией, объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1)  $< 50\%$  и ОФВ1/ФЖЕЛ  $< 0,7$ , а также с отсутствием антител IgG к вирусу *Varicella zoster*. Первичной конечной точкой основного исследования был показатель «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48».

В период с ноября 2022 г. по август 2024 г. 151 пациент был рандомизирован в исследование в соотношении 1:1 в группу ДИБ ( $n=76$ ) или группу Плацебо ( $n=75$ ). ДИБ вводился в виде внутривенной инфузии по 250 мг на неделях 0 и 2 и далее в дозе 500 мг 1 раз в 24 недели. Плацебо использовалось в сопоставимых объемах инфузионного раствора и в том же режиме, что и препарат ДИБ. Детальное представление дизайна исследования, критериев отбора, процедур оценки параметров эффективности, а также результаты плацебо-контролируемого периода исследования были опубликованы ранее [17]. На момент написания статьи исследование продолжается, длительность наблюдения за пациентами составит 3 года.

В данной статье представлены результаты *post hoc* анализа для показателя эффективности «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48». Пациенты были разделены на подгруппы по следующим характеристикам: пол (мужской или женский); продолжительность заболевания на момент назначения ДИБ (до 3 лет, от 3 до 5 лет, более 5 лет); исходная функция легких (ФЖЕЛ (% от должного)  $\geq 80\%$  или  $< 80\%$ ).

### Статистический анализ

Анализ параметров эффективности проведен в популяции ИТТ (Intent-to-Treat), включавшей в себя всех рандомизированных субъектов. Проведенные статистические тесты были двусторонними, уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Статистический анализ данных по первичной конечной точке «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48» выполнен с помощью линейной модели со смешанными эффектами (LMM, linear mixed model) с наблюдаемым (или импутированным) изменением балла mRSS на неделе 48 относительно исходного значения в качестве зависимой переменной и группой терапии, исходным значением балла mRSS, статусом анти-Scl-70 (положительный/отрицательный), наличием интерстициального поражения легких (да/нет), сопутствующей терапии иммуносупрессантами (да/нет) в качестве фиксированных эффектов и субъектом в качестве случайного эффекта. Были рассчитаны скорректированные средние, стандартные ошибки среднего, разность скорректированных средних с двусторонним 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) для нее. В процедуру множественного вменения для значений mRSS на неделе 48 были включены следующие ковариаты: груп-

па терапии; исходное значение (baseline) балла mRSS; анти-Scl-70 (положительный/отрицательный); интерстициальное поражение легких (да/нет); сопутствующая терапия иммуносупрессантами (да/нет).

По результатам расчета размера выборки для доказательства односторонней гипотезы превосходства с границей 0 баллов по mRSS на уровне статистической значимости 0,025 и мощности 0,9 исследование должен завершить как минимум 121 субъект.

Анализ подгрупп по первичной конечной точке также был проведен с помощью LMM, включавших в себя случайный эффект субъекта и следующие фиксированные эффекты: группа терапии; подгруппа; исходное значение балла mRSS; анти-Scl-70 (положительный/отрицательный); интерстициальное поражение легких (да/нет); сопутствующая терапия иммуносупрессантами (да/нет); фактор взаимодействия подгруппы и терапии. На основе результатов построения данной модели представлены разность скорректированных средних (LS (least squares) means) для сравнения групп терапии ДИБ и Плацебо с 95% ДИ и *p*-значениями для подгрупп с разделением по полу, длительности заболевания и исходной функции легких по ФЖЕЛ (% от должного), а также *p*-значениями для взаимодействия факторов «Препарат» и «Подгруппа». Для оценки степеней свободы знаменателя использовалась аппроксимация Кенварда – Роджера (Kenward – Roger approximation). Замещение пропущенных значений для анализа подгрупп не проводили; наблюдения с отсутствующими значениями об исходе исключали из анализа.

Для подгрупп также представлены нескорректированные средние изменения балла mRSS на неделе 48 относительно исходного значения со стандартными отклонениями.

Статистический анализ данных был проведен с использованием программного обеспечения SAS® версии 9.4.

### Результаты

Анализ первичной конечной точки «Изменение балла mRSS относительно исходного значения на Неделе 48» продемонстрировал превосходство ДИБ в сравнении с плацебо: скорректированное среднее изменение mRSS составило  $-5,8 \pm 1,1$  в группе ДИБ и  $-2,7 \pm 1,0$  в группе Плацебо, а разность скорректированных средних составила  $-3,1$  (95% ДИ:  $-4,5$ ;  $-1,7$ );  $p < 0,0001$  (рис. 1а).

#### Подгрупповой анализ по полу

Среди рандомизированных пациентов преобладали лица женского пола, составив 86,8% (66/76) в группе ДИБ и 86,7% (65/75) в группе Плацебо. Исходные клинико-демографические характеристики в подгруппах по полу представлены в таблице 1. Возраст и исходные значения mRSS в подгруппах мужчин и женщин были сопоставимы. При этом в подгруппах женщин отмечается большая длительность заболевания, более низкая частота выявления анти-Scl-70 и уровня С-реактивного белка (СРБ), превышающего норму. В группе ДИБ большее число мужчин (60%) имело дигитальные язвы по сравнению с женщинами (25,8%). Значения ФЖЕЛ в литрах было закономерно ниже в подгруппах женщин в связи с гендерными особенностями бронхолегочной системы. Среднее значение ФЖЕЛ % от должного было сопоставимо между мужчинами и женщинами, но число пациентов с исходной ФЖЕЛ  $< 80\%$  было выше в подгруппах, получивших терапию ДИБ.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по полу

Параметры	ДИВ (N=76)		Плацебо (N=75)	
	Мужчины (n=10)	Женщины (n=66)	Мужчины (n=10)	Женщины (n=65)
Возраст, годы	48,1±16,3	54,2±11,5	48,8±12,0	53,0±9,9
Длительность заболевания, мес.	43,6±38,5	67,2±64,6	48,8±81,0	70,9±81,7
mRSS исходно, баллы	15,0±1,9	14,1±2,9	14,4±3,0	13,9±3,0
Диффузная форма	9 (90,0)	52 (78,8)	8 (80,0)	47 (72,3)
Наличие дигитальных язв, n (%)	7 (70,0)	17 (25,8)	3 (30,0)	19 (29,2)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	6 (60,0)	16 (24,2)	6 (60,0)	16 (24,6)
СРБ исходно, мг/л	6,6±8,9	4,7±5,9	7,4±9,0	5,3±6,9
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	3 (30,0)	11 (16,7)	2 (20,0)	11 (16,9)
ФЖЕЛ, л	4,1±1,4	2,8±0,9	4,8±0,7	3,0±1,0
ФЖЕЛ, % от должного	91,5±21,7	93,8±25,8	101,9±12,8	100,4±30,8
ОФВ1, % от должного	88,0±19,1	93,9±22,7	104,0±15,7	97,8±23,5
Доля пациентов с исходной ФЖЕЛ<80%, n (%)	3 (30,0)	22 (33,3)	1 (10,0)	11 (16,9)

**Примечание:** данные представлены как  $M \pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

Среднее изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 у мужчин составило  $-6,1 \pm 2,1$  в группе ДИВ и  $1,6 \pm 6,2$  в группе Плацебо с разностью скорректированных средних  $-7,5$  (95% ДИ:  $-11,6$ ;  $-3,4$ );  $p=0,0004$  (рис. 16). Улучшение по показателю модифицированного кожного счета также наблюдалось в подгруппе женщин – среднее изменение балла mRSS составило  $-5,1 \pm 4,1$  и  $-2,5 \pm 4,4$  групп ДИВ и Плацебо соответственно; разность скорректированных средних составила  $-2,5$  (95% ДИ:  $-4,0$ ;  $-1,0$ );  $p=0,001$  (рис. 16).

#### Подгрупповой анализ по продолжительности заболевания

В изучаемой популяции относительное число пациентов с длительностью ССД менее трех лет составило 40,4% (61/151), при этом процент участников исследования с продолжительностью заболевания от 3 до 5 лет и более 5 лет составил 23,2% (35/151) и 36,4% (55/151) соответственно. В таблице 2 указаны исходные клинико-демографические характеристики в подгруппах по продолжительности заболевания. Возраст и исходный балл mRSS в изучаемых подгруппах были сопоставимы. Относительное число женщин в подгруппах с продолжительностью заболевания от 3 до 5 и старше 5 лет было выше, чем в подгруппе с ССД продолжительностью менее 3 лет, что согласуется с длительностью заболевания в подгруппах по полу (табл. 1). В подгруппе с длительностью ССД от 3 до 5 лет наблюдалось меньшее относительное число пациентов с дигитальными язвами, наличием аутоантител к топоизомеразе I, а также с исходным уровнем СРБ выше нормы. Закономерности между длительностью заболевания и средним исходным уровнем СРБ не выявлено. Обращает внимание большее относительное число пациентов с исходной ФЖЕЛ<80% во всех подгруппах, получивших терапию ДИВ.

Среднее изменение балла mRSS относительно исходного значения на неделе 48 в подгруппе пациентов с продолжительностью заболевания до 3 лет было

наиболее выраженным:  $-5,6 \pm 4,0$  на фоне ДИВ по сравнению с  $-0,7 \pm 6,0$  на фоне плацебо с разностью скорректированных средних  $-5,2$  (95% ДИ:  $-7,4$ ;  $-2,9$ );  $p<0,0001$  (рис. 1в).

В подгруппах пациентов с продолжительностью заболевания от 3 до 5 лет и более 5 лет среднее изменение балла mRSS на неделе 48 на фоне терапии ДИВ было численно больше по сравнению с плацебо (рис. 16). Так, в подгруппе от 3 до 5 лет изменение составило  $-5,2 \pm 3,5$  на фоне ДИВ и  $-2,2 \pm 2,9$  на фоне плацебо с разностью скорректированных средних  $-2,6$  (95% ДИ:  $-5,5$ ;  $0,3$ );  $p=0,078$ . В группе с продолжительностью ССД более 5 лет изменение балла mRSS составило  $-5,0 \pm 4,2$  и  $-3,4 \pm 3,8$  в группах ДИВ и плацебо соответственно, а разность скорректированных средних составила  $-1,2$  (95% ДИ:  $-3,5$ ;  $1,0$ );  $p=0,285$  (рис. 1в).

#### Подгрупповой анализ по исходной функции легких по ФЖЕЛ % от должного

В группе ДИВ относительное число пациентов с исходно сниженной функцией легких (ФЖЕЛ<80% от должного) составило 32,9% (25/76). В группе Плацебо таких пациентов былократно меньше – 16% (12/75). Половозрастные характеристики пациентов, а также исходные значения mRSS были сопоставимы между подгруппами по исходной функции легких (табл. 3). Средняя длительность заболевания была наибольшей в подгруппе пациентов с исходно сниженной функцией легких, получивших терапию ДИВ. Число пациентов с дигитальными язвами и анти-Scl-70 было двукратно больше в подгруппах с исходным ФЖЕЛ<80% от должного. Средний уровень СРБ исходно, а также относительное число пациентов с СРБ больше нормы было максимальным в подгруппе пациентов со сниженной исходной функцией легких, получивших терапию плацебо. Другие параметры функции внешнего дыхания (ОФВ1 % от должного, ФЖЕЛ в литрах) были сопоставимо меньше в подгруппах с исходно сниженным ФЖЕЛ % от должного.



Таблица 2. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по продолжительности заболевания

Параметры	ДИВ (N=76)			Плацебо (N=75)		
	до 3 лет (n=28)	3–5 лет (n=21)	более 5 лет (n=27)	до 3 лет (n=33)	3–5 лет (n=14)	более 5 лет (n=28)
Возраст, годы	53,8±13,5	50,0±10,8	55,7±11,8	48,4±9,8	55,6±9,2	55,6±9,6
Женский пол, n (%)	21 (75,0)	20 (95,2)	25 (92,6)	26 (78,8)	13 (92,9)	26 (92,9)
Длительность заболевания, мес.	18,0±11,0	47,8±6,3	124,5±68,5	12,0±9,8	46,6±67,0	144,6±88,8
mRSS исходно, баллы	14,3±2,6	14,1±2,5	14,2±3,2	14,5±2,9	13,4±2,9	13,7±3,1
Диффузная форма	23 (82,1)	15 (71,4)	23 (85,2)	25 (75,8)	11 (78,6)	19 (67,9)
Наличие дигитальных язв, n (%)	11 (39,3)	4 (19,0)	9 (33,3)	10 (30,3)	3 (21,4)	9 (32,1)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	12 (42,9)	3 (14,3)	7 (25,9)	11 (33,3)	3 (21,4)	8 (28,6)
СРБ исходно, мг/л	4,2±6,2	4,0±3,1	6,4±8,1	6,5±8,0	2,79±3,0	6,0±7,6
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	5 (17,9)	3 (14,3)	6 (22,2)	7 (21,2)	1 (7,1)	5 (17,9)
ФЖЕЛ, л	3,1±1,1	3,3±0,9	2,5±1,0	3,4±1,0	3,0±0,6	3,2±1,5
ФЖЕЛ, % от должного	93,2±22,7	106,5±20,4	83,7±27,2	99,4±21,8	98,1±10,0	103,4±40,9
ОФВ1, % от должного	90,3±19,5	104,5±18,5	87,0±24,8	99,8±18,8	95,9±9,2	98,6±30,5
Доля пациентов с исходной ФЖЕЛ<80%, n (%)	10 (35,7)	1 (4,8)	14 (51,9)	7 (21,2)	0	5 (17,9)

**Примечание:** данные представлены как  $M \pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

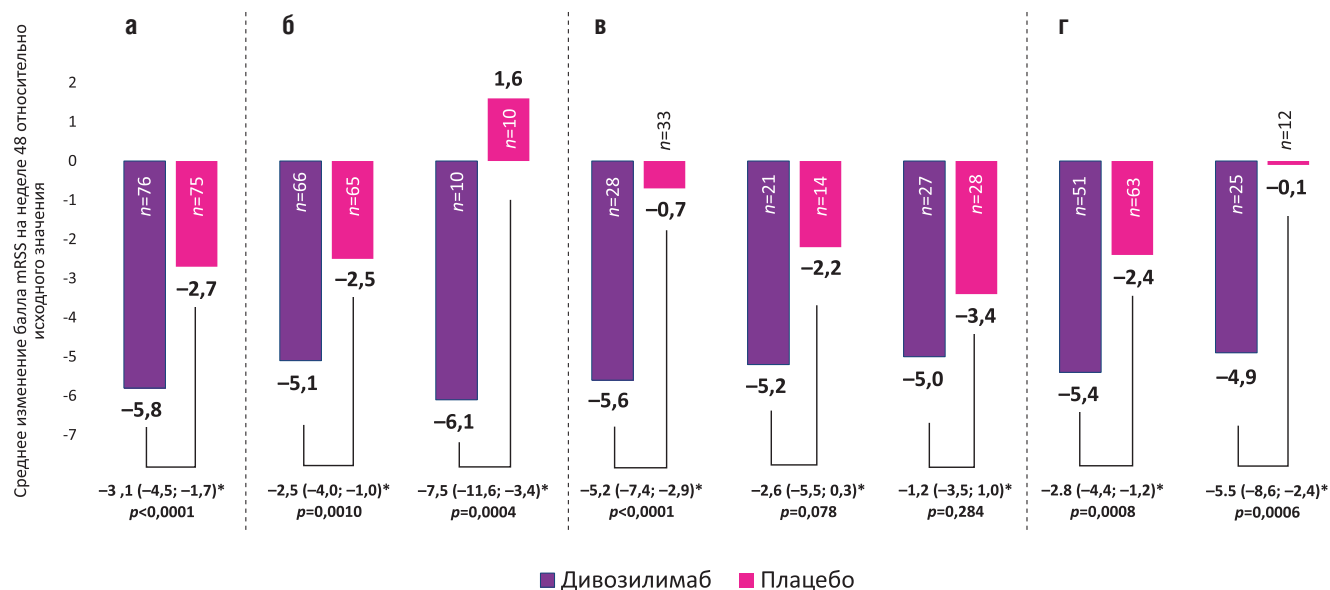
Таблица 3. Исходные характеристики пациентов в подгруппах по исходной функции легких (форсированная жизненная емкость легких более или менее 80%)

Параметр	ДИВ (N=76)		Плацебо (N=75)	
	Исходная ФЖЕЛ $\geq 80\%$ (n=51)	Исходная ФЖЕЛ $< 80\%$ (n=25)	Исходная ФЖЕЛ $\geq 80\%$ (n=63)	Исходная ФЖЕЛ $< 80\%$ (n=12)
Возраст, годы	51,8±11,9	56,8±12,5	52,2±10,6	53,5±8,1
Женский пол, n (%)	44 (86,3)	22 (88,0)	54 (85,7)	11 (91,7)
Длительность заболевания, мес.	54,1±45,3	84,5±84,5	69,2±84,9	61,3±63,1
mRSS исходно, баллы	14,0±2,7	14,7±3,0	13,8±3,0	14,8±3,1
Диффузная форма	42 (82,4)	19 (76,0)	45 (71,4)	10 (83,3)
Наличие дигитальных язв, n (%)	12 (23,5)	12 (48,0)	17 (27,0)	5 (41,7)
Позитивность по анти-Scl-70, n (%)	11 (21,6)	11 (44,0)	15 (23,8)	7 (58,3)
СРБ исходно, мг/л	4,6±5,7	5,6±7,6	4,8±6,5	9,6±9,4
Доля пациентов с СРБ, превышающим норму, n (%)	9 (17,6)	5 (20,0)	8 (12,7)	5 (41,7)
ФЖЕЛ, л	3,4±0,9	2,0±0,5	3,4±1,1	2,2±0,6
ФЖЕЛ, % от должного	107,1±18,3	65,8±9,8	106,3±28,1	71,1±7,7
ОФВ1, % от должного	104,3±17,4	70,2±9,9	103,4±21,5	73,7±6,1

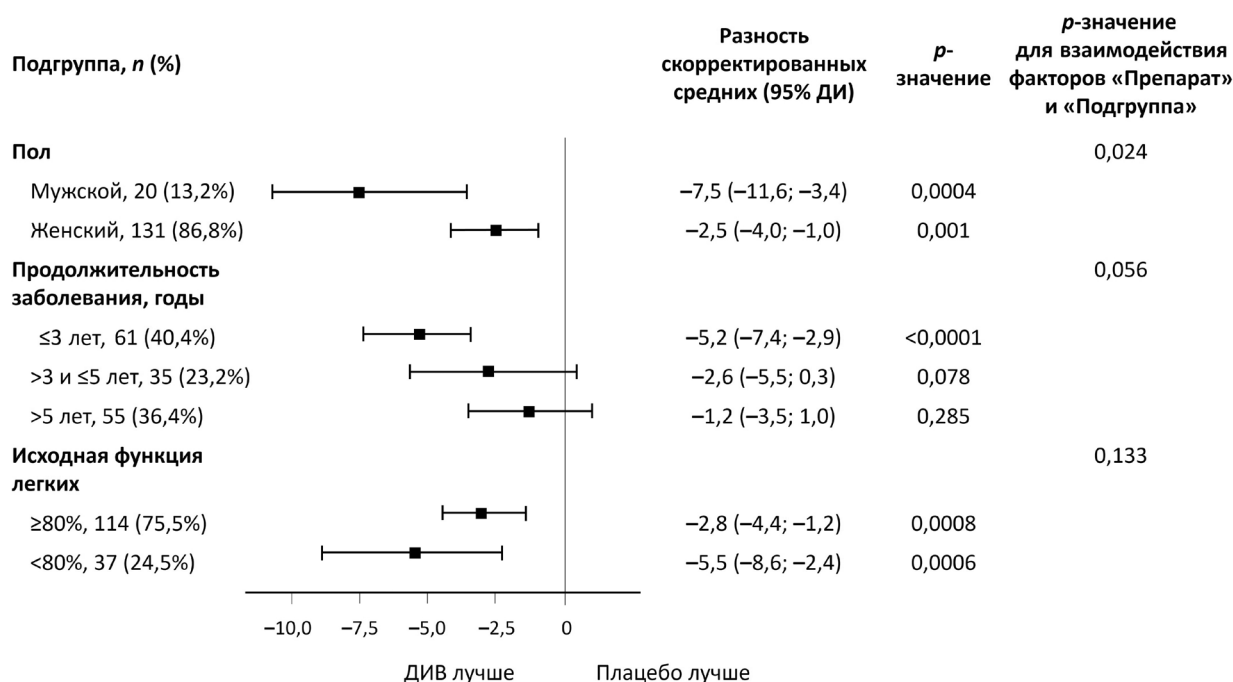
**Примечание:** данные представлены как  $M \pm SD$ , если не указано иначе; ДИВ – дивозилимаб; mRSS – модифицированный кожный счет по Rodnan (modified Rodnan Skin Score); СРБ – С-реактивный белок; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду

В подгруппе с исходно нормальной функцией внешнего дыхания среднее изменение балла mRSS на неделе 48 составило  $-5,4 \pm 3,5$  в группе ДИВ и  $-2,4 \pm 4,2$  в группе плацебо, разность скорректированных средних  $-2,8$  (95% ДИ:  $-4,4$ ;  $-1,2$ );  $p=0,0008$  (рис. 1г). Препарат ДИВ также показал эффективность в подгруппе с исходной ФЖЕЛ  $< 80\%$  от должного, среднее изменение балла mRSS составило  $-4,9 \pm 4,6$  и  $-0,1 \pm 7,0$  на фоне ДИВ и плацебо соответственно с разностью скорректированных средних  $-5,5$  (95% ДИ:  $-8,6$ ;  $-2,4$ );  $p=0,0006$  (рис. 1г).

В ходе сравнительной оценки эффективности ДИВ по изменению балла mRSS на неделе 48 по сравнению с исходным значением в подгруппах пациентов (рис. 2) было выявлено статистически значимое различие между подгруппами мужчин и женщин ( $p=0,024$ ). Субанализ по первичной конечной точке не выявил различий в эффективности ДИВ между подгруппами пациентов с различной продолжительностью заболевания ( $p=0,056$ ) и с исходно нормальной и сниженной функцией легких ( $p=0,133$ ).



**Рис. 1.** Среднее изменение балла mRSS (modified Rodnan Skin Score) на неделе 48 относительно исходного значения в подгруппах: а – общая популяция; б – подгруппы по полу; в – подгруппы по продолжительности заболевания; г – подгруппы по исходной функции легких по показателю ФЖЕЛ % от должного; \* – представлены скорректированные (а) и нескорректированные средние (б–г), 95%-е доверительные интервалы и р-значения для подгрупп; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких



**Рис. 2.** График Forest Plot изменения балла mRSS (modified Rodnan Skin Score) на неделе 48 относительно исходного значения: в подгруппах представлены разность скорректированных средних, 95%-е доверительные интервалы (95% ДИ), р-значения для подгруппы и р-значения для взаимодействия факторов «Препарат» и «Подгруппа»; ДИВ – дивозилимаб

## Обсуждение

Наличие взаимосвязи между выраженностью фиброза кожи и прогнозом прогрессирования заболевания у пациентов с ССД [8] придает особое значение оценке динамики кожного счета на фоне проводимой терапии. Известно, что уменьшение уплотнения кожи при ССД связано с улучшением выживаемости [25], а у пациентов с диффузной формой на ранней стадии ассоциируется с уменьшением

вовлечения внутренних органов [26]. И напротив, у пациентов с диффузной формой ССД прогрессирование кожного фиброза в течение года ассоциируется с долгосрочным ухудшением легочного фиброза, общим прогрессированием болезни и смертностью от всех причин [27].

Препарат ДИВ продемонстрировал статистически значимую эффективность в отношении снижения кожного счета по сравнению с плацебо в общей популяции пациентов с ССД [17]. В представленной работе проведен анализ

эффективности ДИВ с учетом таких исходных клинико-демографических факторов, как пол, длительность заболевания и наличие сниженной функции легких на момент назначения терапии.

В изученной нами выборке пациентов с ССД преобладали лица женского пола, что согласуется с эпидемиологическими данными по распространенности заболевания в популяции в целом [18]. Предполагается, что большая предрасположенность женщин к развитию ССД связана с иммуномодулирующим и профибротическим эффектом эстрогенов [20]. При этом у женщин ССД развивается в более молодом возрасте, чем у мужчин, в то время как мужской пол ассоциируется с диффузной формой заболевания, наличием дигитальных язв и ИЗЛ, поражением внутренних органов, а также худшим прогнозом [18–21]. В нашем исследовании мужчины имели меньшую продолжительность заболевания, чаще имели дигитальные язвы, антитела к топоизомеразе I и уровень СРБ, превышающий норму, что полностью согласуется с анализом регистра EUSTAR [28].

Анализ двух рандомизированных клинических исследований [29] показал, что у мужчин с ССД-ИЗЛ наблюдалось менее благоприятное течение заболевания как на фоне иммуносупрессивной терапии микофенолатом мофетилом или циклофосфамидом, так и без нее, что определяло худшую долгосрочную выживаемость. Авторы объяснили полученные результаты гендерными различиями в уровне профибротических или воспалительных медиаторов. В другом *post hoc* анализе исследования FocuSSed в сочетании с данными большой когорты ССД SMART [30] не продемонстрировано влияния мужского пола на выраженность ответа на тоцилизумаб, однако у мужчин в группе плацебо было отмечено статистически значимое снижение функции легких. Исследование SENCIS [31] показало численное преимущество нинтеданиба у мужчин по сравнению с женщинами в улучшении функции легких. В нашем исследовании ДИВ продемонстрировал статистически значимое и выраженное снижение кожного счета по mRSS как у мужчин, так и у женщин. При этом сравнение между подгруппами определило более выраженный эффект в подгруппе мужчин. С учетом ограниченного количества лиц мужского пола в оцениваемой субпопуляции (по 10 пациентов в группах ДИВ и плацебо) следует расценивать данные результаты с осторожностью. Однако, принимая во внимание, что мужской пол является доказанным фактором риска прогрессирования заболевания и плохого прогноза, полученные результаты высокой эффективности ДИВ в подгруппе пациентов мужского пола имеют большое значение и определяют важность и целесообразность своевременного назначения препарата мужчинам с ССД.

Раннее назначение генно-инженерной биологической и таргетной терапии ССД является ключевым трендом для клинической разработки большинства новых молекул [32]. При этом данные литературы носят противоречивый характер. Так, анализ превентивного эффекта раннего назначения иммуносупрессантов на проявления ИЗЛ, проведенный в когортах EUSTAR и Неймегена [22], не продемонстрировал значимых различий между ранним началом иммуносупрессивной терапии (в течение 3 лет от постановки диагноза) и более поздним назначением лечения. Отношение риска развития ИЗЛ у пациентов с ранней иммуносупрессивной терапией составило 1,13 (95% ДИ: 0,93; 1,38), при этом исходно в данной группе было больше мужчин,

лиц с диффузной формой ССД и наличием аутоантител к топоизомеразе I, которые сами по себе являются факторами неблагоприятного течения ССД. В качестве терапии 60% пациентов получили метотрексат, а генно-инженерные препараты были назначены только 1,7% участников. В более раннем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании М. Boonstra и соавт. [23] продемонстрировали сопоставимую эффективность РТМ ( $n=8$ ) и плацебо ( $n=8$ ) в отношении фиброза кожи и функции легких на протяжении 24 месяцев у пациентов с ССД, диагностированной в течение 2 лет до терапии. Несмотря на критерии включения, по 1 пациенту в каждой группе имели длительность заболевания 3,5 и 4,2 года соответственно, а 87,5% и 62,5% участников в группе РТМ и плацебо получали иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными препаратами. Несмотря на численно более выраженную положительную динамику mRSS и параметров функции внешнего дыхания в группе РТМ, статистически значимых различий достигнуто не было. По данным исследования Л.А. Гарзановой и соавт. [24], на фоне терапии РТМ при длительности ССД менее 5 лет отмечается более быстрое улучшение параметров функции легких, в частности прирост ФЖЕЛ и диффузионной способности легких. При этом у пациентов, которым терапия РТМ была назначена при длительности заболевания более 5 лет, также наблюдалась положительная динамика параметров легочной функции, но при более длительной терапии РТМ. В проведенном нами исследовании продемонстрировано значительное преимущество ДИВ над плацебо в подгруппе пациентов с длительностью заболевания до 3 лет. Известно, что наибольшая скорость развития кожного фиброза наблюдается в ближайшие годы от начала заболевания [33], сопряженная с аутоиммунным воспалением и расширением спектра клинических проявлений ССД, в том числе с последующим вовлечением внутренних органов. Возможность эффективного воздействия на ранних стадиях заболевания на процесс кожного фиброза с помощью препарата ДИВ открывает перспективы для своевременного эффективного лечения, сохранения качества жизни и предупреждения поражения жизненно важных органов. Отсутствие статистически значимых различий динамики балла mRSS в подгруппах пациентов с длительностью заболевания от 3 до 5 и более 5 лет может быть связано с недостаточной мощностью статистического анализа, а также с ограниченным периодом наблюдения. Численное преимущество ДИВ в снижении кожного счета у пациентов с длительностью заболевания более 3 лет также имеет значение и свидетельствует, с одной стороны, о необходимости оценки дополнительных параметров эффективности, например функции легких, а с другой стороны, требует более долгосрочного наблюдения для констатации клинического эффекта при далеко зашедших изменениях.

Анализ в подгруппах по исходной функции внешнего дыхания демонстрирует универсальность воздействия ДИВ на кожный фиброз вне зависимости от наличия поражения легких. Обращают на себя внимание большая длительность заболевания и более частые наличие дигитальных язв и выявление анти топоизомеразных антител у пациентов в подгруппах с исходно сниженной функцией легких. При этом ДИВ оказывает сопоставимый эффект и в данной подгруппе, несмотря на наличие у этих пациентов факторов неблагоприятного течения заболевания.



## Заключение

ДИВ является перспективной и эффективной терапевтической опцией для всех пациентов с ССД вне зависимости от пола, однако у мужчин возможно ожидать более выраженный эффект на уменьшение кожного фиброза.

Терапия ДИВ является целесообразной при любой длительности ССД, однако наибольшая эффективность препарата в отношении кожного фиброза наблюдается у пациентов с недавно развившимся заболеванием.

Значимое выраженное снижение кожного счета на фоне терапии ДИВ наблюдается у пациентов как с исходно нормальной, так и со сниженной функцией легких, определяя возможность применения препарата у широкой популяции пациентов с ССД. Улучшение кожного счета заболева-

ния ассоциировалось со стабилизацией ФЖЕЛ, что создает перспективы улучшения прогноза для висцеральных поражений на фоне терапии ДИВ, особенно в случае рано начатой 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. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП. Перспективы анти-B-клеточной терапии системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):219-228. [Nasonov EL, Ananyeva LP. Prospects of anti-B-cell therapy for systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):219-228 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-219-228
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
3. Beesley CF, Goldman NR, Taher TE, Denton CP, Abraham DJ, Mageed RA, et al. Dysregulated B cell function and disease pathogenesis in systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2023;13:999008. doi: 10.3389/fimmu.2022.999008
4. Yoshizaki A, Fukasawa T, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S. Involvement of B cells in the development of systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2022;13:938785. doi: 10.3389/fimmu.2022.938785
5. Fukasawa T, Yoshizaki-Ogawa A, Sato S, Yoshizaki A. The role of B cells in systemic sclerosis. *J Dermatol*. 2024;51(7):904-913. doi: 10.1111/1346-8138.17134
6. Daskaliuk B, Zaiats L, Sahan N, Fedorchenko Y, Antymys O, Yatsyshyn R. The fibrosis puzzle of systemic sclerosis-associated ILD and the quest for targeted interventions. *Ther Adv Respir Dis*. 2025;19:17534666251366023. doi: 10.1177/17534666251366023
7. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(1):11-18. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
8. Wyss A, Jordan S, Graf N, Carreira PE, Distler J, Cericin MM, et al.; EUSTAR collaborators. Does regression of skin thickening predict improvement of internal organ involvement and survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis? A EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):187. doi: 10.1186/s13075-024-03418-2
9. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2891-2904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
10. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al.; EUSTAR Rituximab study group. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: An analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-1194. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522
11. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):625-631. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.003
12. Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): Open-label extension of a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(8):e546-e555. doi: 10.1016/S2665-9913(22)00131-X
13. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: Open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(12):2106-2113. doi: 10.1093/rheumatology/key213
14. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ, Гарзанова ЛА, Глухова СИ, Старовойтова МН, и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(3):265-273. [Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, Garzanova LA, Glukhova SI, Starovoytova MN, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: One-year follow-up evaluation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(3):265-273 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-265-273
15. Del Galdo F, Lescoat A, Conaghan PG, Bertoldo E, Čolić J, Santiago T, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(1):29-40. doi: 10.1136/ard-2024-226430
16. Бойко АН, Алифиров ВМ, Лукашевич ИГ, Гончарова ЗА, Грешнова ИВ, Заславский ЛГ, и др. Эффективность и безопасность двухлетней терапии дивозилимабом у пациентов с рассеянным склерозом в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования BCD-132-4/MIRANTIBUS. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(4):86-96. [Boyko AN, Alifirova VM, Lukashevich IG, Goncharova ZA, Greshnova IV, Zaslavsky LG, et al. Long-term efficacy and safety of divozilimab during 2-year treatment of multiple sclerosis patients in randomized double-blind placebo-controlled clinical trial BCD-132-4/MIRANTIBUS. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(4):86-96 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro202412404186
17. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зоннова ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):158-167. [Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, et al. The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167

18. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arke-  
ma EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic scler-  
osis globally: A comprehensive systematic review and meta-analy-  
sis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/  
rheumatology/keab190
19. Sakkas LI, Bogdanos DP, Chikanza IC. Sex bias in systemic scler-  
osis: From clinical to immunological differences. *Clin Rev Allergy  
Immunol*. 2025;68(1):51. doi: 10.1007/s12016-025-09062-1
20. Toitou M, Iacovantuono M, Sauer G, Mihai C, Chimenti MS,  
Distler O, et al. Sex differences in systemic sclerosis: From patho-  
genesis to clinical manifestations and treatment. *Ther Adv Muscu-  
loskelet Dis*. 2025;17:1759720X251384602.  
doi: 10.1177/1759720X251384602
21. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P,  
Ananieva LP, et al; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial  
lung disease in patients with systemic sclerosis-associated intersti-  
tial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*.  
2021;80(2):219-227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455
22. Velauthapillai A, Bootsma MFR, Bruni C, Bergmann C, Matucci-  
Cerinic M, Launay D, et al.; EUSTAR collaborators. Preventive  
effects of early immunosuppressive treatment on the development  
of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Rheumatology  
(Oxford)*. 2024 Jul 22:keae375. doi: 10.1093/rheumatology/keae375
23. Boonstra M, Meijs J, Dorjée AL, Marsan NA, Schouffoer A,  
Ninaber MK, et al. Rituximab in early systemic sclerosis. *RMD  
Open*. 2017;3(2):e000384. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000384
24. Гарзанова ЛА, Ананьева ЛП, Конева ОА, Овсянникова ОБ,  
Старовойтова МН, Десинова ОВ, и др. Влияние длительно-  
сти заболевания при системной склеродермии на эффектив-  
ность анти-В-клеточной терапии. *Дни ревматологии  
в Санкт-Петербурге — 2023: Сборник тезисов Всероссийского  
конгресса с международным участием (Санкт-Петербург,  
19–20 октября 2023 года)*. СПб.: Человек и его здоро-  
вье;2023:45-46. [Garzanova LA, Ananyeva LP, Koneva OA,  
Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, Desinova OV, et al.  
The influence of disease duration in systemic scleroderma  
on the effectiveness of anti-B-cell therapy. *Rheumatology Days  
in St. Petersburg — 2023: Proceedings of the All-Russian Congress  
with international participation (St. Petersburg, October 19–20,  
2023)*. St. Petersburg: Man and His Health;2023:45-46.  
(In Russ.)].
25. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in sys-  
temic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*.  
2001;44(12):2828-2835. doi: 10.1002/1529-0131(200112)44:  
12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u
26. Nevskaya T, Zheng B, Baxter CA, Ramey DR, Pope JE, Baron M;  
for Canadian Scleroderma Research Group. Skin improvement  
is a surrogate for favourable changes in other organ systems in early  
diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*.  
2020;59(7):1715-1724. doi: 10.1093/rheumatology/kez529
27. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y,  
et al.; EUSTAR Collaborators. Progressive skin fibrosis is associated  
with a decline in lung function and worse survival in patients with dif-  
fuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials  
and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-  
656. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455
28. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andreu JL; the EUS-  
TAR co-authors. Gender differences in early systemic sclerosis  
patients: A report from the EULAR scleroderma trials and research  
group (EUSTAR) database. *Clin Exp Rheumatol*.  
2018;36(Suppl 113(4)):68-75.
29. Volkman ER, Tashkin DP, Silver R, Bostwick CF, Assassi S,  
Frost DB, et al. Sex differences in clinical outcomes and biological  
profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease:  
A post-hoc analysis of two randomised controlled trials. *Lancet  
Rheumatol*. 2022;4(10):e668-e678. doi: 10.1016/  
s2665-9913(22)00193-x
30. Ghuman A, Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Raghu G, Martin-  
ez FJ, et al. Prognostic and predictive markers of systemic sclero-  
sis-associated interstitial lung disease in a clinical trial and long-  
term observational cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):472-  
481. doi: 10.1093/rheumatology/kead234
31. Volkman ER, Vettori S, Varga J, Herrik A, Cutolo M, Cordei-  
ro A, et al. Is there a difference between the sexes in the rate  
of progression of systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)?  
Data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis*.  
2020;79(Suppl 1):1114.
32. Sieiro Santos C, Del Galdo F. New horizons in systemic sclerosis  
treatment: Advances and emerging therapies in 2025. *RMD Open*.  
2025;11(3):e005776. doi: 10.1136/rmdopen-2025-005776
33. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E,  
Distler O, et al.; EUSTAR coauthors. Incidence and predictors  
of cutaneous manifestations during the early course of systemic  
sclerosis: A 10-year longitudinal study from the EUSTAR database.  
*Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1285-1292. doi: 10.1136/annrheum-  
dis-2015-207271

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

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

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

Абдулганиева Д.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Старовойтова М.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1004-9647>

Лукина Г.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7958-5926>

Порозова А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-4014>

Еремеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5196-6911>

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

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

# Качество жизни больных артериитом Такаясу в отдаленные сроки после хирургического вмешательства

Д.А. Аргунова, В.А. Кульбак

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Серпуховская, 27

A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery 117997, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27

**Контакты:** Аргунова Дарья Александровна, [darya-argunova@yandex.ru](mailto:darya-argunova@yandex.ru)  
**Contacts:** Daria Argunova, [darya-argunova@yandex.ru](mailto:darya-argunova@yandex.ru)

**Поступила** 10.06.2024  
**Принята** 11.11.2025

Артериит Такаясу (АТ) — редкий васкулит крупных сосудов, поражающий аорту, ее ветви и легочную артерию. При прогрессирующем течении заболевание может привести к развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемии верхних конечностей, снижению качества жизни. Опубликовано лишь ограничено число исследований, посвященных отдаленным результатам лечения АТ; работы по оценке качества жизни пациентов после перенесенной операции отсутствуют.

**Цель исследования** — изучить качество жизни больных артериитом Такаясу, перенесших оперативное вмешательство по поводу поражения ветвей дуги аорты.

**Материалы и методы.** Проведена оценка качества жизни в отдаленном периоде у 21 пациента с АТ, оперированного в отделении хирургии сосудов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России с января 2001 г. по декабрь 2021 г., с помощью опросника SF-36 (Short Form 6), шкалы тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) и шкалы комплаентности Мориски — Грин.

**Результаты и обсуждение.** При оценке уровня тревоги и депрессии по HADS выявлено, что 42,8% оперированных пациентов с АТ имеют нарушения в психоэмоциональной сфере. Оценка по SF-36 демонстрирует отсутствие статистически значимого снижения качества жизни больных по сравнению со средними показателями для здорового населения в российской популяции. Наши данные свидетельствуют о том, что ОНМК до операции оказывает статистически значимое влияние на психическое здоровье пациентов, снижая жизненную активность и значительно ограничивая социальные контакты больных. При этом выполнение оперативного вмешательства снижает риск развития ОНМК: показатель свободы от неврологических событий у оперированных пациентов с поражением ветвей дуги аорты составил  $92,3 \pm 7,4\%$  в течение в среднем  $8,5 \pm 6,4$  года после выполнения реконструктивной операции. Среди факторов, статистически значимо снижающих показатели качества жизни, можно выделить развитие рестенозов и тромбозов протезов, мультифокальный тип поражения аорты и ее ветвей и наличие артериальной гипертензии.

Таким образом, больным АТ требуется динамическое наблюдение за состоянием сосудистых реконструкций и коррекция артериального давления. При выявлении тромбозов и гемодинамически значимых рестенозов протезов, вовлечении новых сосудистых бассейнов должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении с целью восстановления кровотока в пораженном бассейне.

**Ключевые слова:** качество жизни, артериит Такаясу, брахиоцефальные артерии, хирургическое лечение, SF-36, психическое здоровье

**Для цитирования:** Аргунова ДА, Кульбак ВА. Качество жизни больных артериитом Такаясу в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):629–635.

## QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH TAKAYASU ARTERITIS IN THE LONG-TERM AFTER SURGICAL TREATMENT

Daria A. Argunova, Vladimir A. Kulbak

Takayasu arteritis is a rare large vessel vasculitis affecting the aorta, its branches and the pulmonary artery. With a progressive course, the disease can lead to the development of stroke, ischemia of the upper extremities and a decrease in quality of life. There is a limited number of long-term results of treatment of Takayasu arteritis and there are no studies on assessing the quality of life in patients after surgery.

**The aim** of the study was to study the quality of life of patients with Takayasu arteritis who underwent surgery for damage to the branches of the aortic arch.

**Materials and methods.** The quality of life in the long-term period was assessed in 21 patients with Takayasu arteritis. They operated in the department of vascular surgery of A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery from January 2001 to December 2021. Quality of life was assessed using the SF-36 (Short Form 36) questionnaire, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), the Morisky — Green compliance scale and a specialized questionnaire developed as part of this study.

**Results and discussion.** When assessing the level of anxiety and depression on the HADS, it was revealed that 42,8% of operated patients with Takayasu arteritis have disorders in the psychoemotional sphere. The assessment of the quality of life by SF-36 scale demonstrates the absence of a statistically significant decrease in the quality of life of patients compared to the average indicators for the healthy population in the Russian population. Our data indicate that stroke before surgery has a statistically significant effect on the mental health of patients, a decrease in vital activity and leads to a significant decrease in social contacts of patients. At the same time, performing surgical intervention reduces the risk of developing stroke: the rate of freedom from neurological events in operated patients with damage to the branches of the aortic arch was  $92.3 \pm 7.4\%$ . Among the factors that statistically significantly reduce quality of life indicators are the development of restenosis and thrombosis of vascular grafts, multifocal type of damage to the aorta and its branches, and the presence of arterial hypertension.

Thus, patients with Takayasu arteritis require dynamic monitoring of the state of vascular reconstructions and correction of hypertension. When thrombosis and hemodynamically significant restenosis of grafts are detected, new vascular regions are involved, the issue of surgical treatment should be considered in order to restore blood flow in the affected area.



**Key words:** quality of life, Takayasu arteritis, brachiocephalic arteries, surgical treatment, SF-36, mental health

**For citation:** Argunova DA, Kulbak VA. Quality of life of patients with Takayasu arteritis in the long-term after surgical treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):629–635 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-629-635

## Введение

Артериит Такаюсу (АТ) является редким васкулитом крупных сосудов, поражающим аорту, ее ветви и легочную артерию. Заболевание развивается преимущественно у женщин молодого возраста и характеризуется периодами активного воспаления и ремиссии. При прогрессирующем течении АТ может привести к развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ишемии верхних конечностей, снижению качества жизни и инвалидизации [1].

Оперативное вмешательство при АТ с поражением ветвей дуги аорты со значимым стенозом сонных артерий проводится для предотвращения развития ОНМК. J.M. Rhodes и соавт. [2] показали, что свобода от ОНМК и летального исхода среди оперированных на ветвях дуги аорты составила 92% в течение пяти лет наблюдения. Кроме того, выполнение оперативного вмешательства позволяет купировать ишемию верхних конечностей у больных с поражением подключичных артерий.

АТ требует комплексного подхода к лечению. Помимо консервативной терапии, до 60% больных нуждаются в хирургическом лечении [3, 4]. В литературе практически не встречаются публикации, посвященные оптимальным методам хирургического лечения АТ, отдаленным результатам лечения, имеются лишь единичные статьи по оценке качества жизни пациентов после перенесенной операции [5, 6].

При использовании универсального опросника SF-36 (Short Form 36) у пациентов с АТ отмечалось значительное снижение качества жизни по сравнению со здоровым контролем. Схожие данные выявлены у пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом. При оценке выраженности тревоги и депрессии было отмечено ухудшение психологического статуса пациентов с АТ, однако по сравнению с другими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка, эти изменения менее выражены. Психический компонент качества жизни снижен у пациентов как в стадии активного воспаления, так и в ремиссии; взаимосвязи скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ) с результатами оценки по SF-36 выявлено не было [7, 8]. Оценка качества жизни в группе из 158 пациентов с АТ с помощью опросника SF-36 продемонстрировала статистически значимое влияние заболевания как на физическое, так и на психическое здоровье. Более чем половина пациентов отмечали нарушения в эмоциональной сфере, около половины — снижение работоспособности, четверть пациентов уволились с работы из-за заболевания. Ремиссия заболевания при этом значительно улучшает физический и умственный компоненты качества жизни [4].

Оценка психического состояния пациентов с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) по данным литературы демонстрирует значительно более высокий уровень депрессии у пациентов с АТ по сравнению с контрольной группой. Кроме того, более высокий уровень тревоги

и депрессии наблюдается у пациентов в активной фазе воспаления по сравнению с больными в хронической стадии [9].

Влияние медикаментозной терапии на качество жизни оперированных больных АТ с поражением брахиоцефальных артерий изучалось редко. Исследования эффективности инфликсимаба у пациентов с резистентностью к стандартному лечению АТ показали значительное улучшение качества жизни, особенно физического компонента (общее состояние здоровья и боль) [7].

**Цель** исследования — изучить качество жизни больных артериитом Такаюсу, перенесших оперативное вмешательство по поводу поражения ветвей дуги аорты.

## Материалы и методы

В данной работе проведена комплексная оценка качества жизни 21 пациента с артериитом Такаюсу, оперированного в отделении хирургии сосудов ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в период с января 2001 г. по декабрь 2021 г. 92,9% пациентов — женщины, 7,1% — мужчины. Во всех случаях заболевание дебютировало до 50 лет, при этом до 30 лет симптомы отмечались у 71,4% пациентов. 10 (47,6%) пациентов имели I тип поражения по Lupi-Herrera (изолированное поражение ветвей дуги аорты), 11 (52,4%) — II тип (сочетанное поражение с вовлечением торакоабдоминального отдела). Длительность наблюдения составила в среднем  $8,5 \pm 6,4$  года.

Показаниями к операции служили: наличие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе или преходящих нарушений мозгового кровообращения — транзиторных ишемических атак (ТИА); наличие критических стенозов или окклюзий сонных артерий; синдром позвоночно-подключичного обкрадывания; ишемия верхних конечностей в стадии субкомпенсации или декомпенсации.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Острого инфаркта миокарда, стенокардии напряжения, симптомов хронической абдоминальной ишемии, аневризм у больных в исследуемой группе не выявлено.

С целью оценки активности заболевания использовался индекс Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). Значения ITAS2010 на момент выполнения оперативного вмешательства находились в диапазоне от 2 до 7 баллов, медиана — 6 баллов.

Проводимая терапия представлена в таблице 2.

**Таблица 1.** Характеристика больных

Клиническое проявление	n (%)
Артериальная гипертензия	17 (81)
ОНМК	4 (19)
ТИА	6 (28,6)
Аортальная недостаточность I–II степени	6 (28,6)

**Примечание:** ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака

Таблица 2. Медикаментозная терапия

Препараты	ГК	ГК+МТ	ГК+МТ+ГИБП	ГИБП	ГК+ГИБП
n (%)	7 (33,3)	5 (23,8)	3 (14,3)	1 (4,7)	1 (4,7)

Примечание: ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты (цетоллизумаб, олокизумаб, адалимумаб, ритуксимаб, тоцилизумаб)

Таблица 3. Оценка психического здоровья по шкале HADS

Стадии	n	%
Субклиническая тревога (8–10 баллов)	4	19
Клиническая тревога (от 11 баллов и выше)	4	19
Субклиническая депрессия (8–10 баллов)	3	14,3
Клиническая депрессия (от 11 баллов и выше)	1	4,8
<b>Всего случаев</b>	<b>9</b>	<b>42,8</b>

При обследовании перед оперативным вмешательством у 6 пациентов выявлены клинико-лабораторные признаки активности заболевания. Этой группе больных проведена пульс-терапия в суммарной дозе 3 г метилпреднизолона и 1 г циклофосфана в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России или по месту жительства после консультации ревматолога. Хирургическое вмешательство в этих случаях было отложено на сроки от 2 недель до 7 месяцев. При этом в ранние сроки после выполнения пульс-терапии (до 3 месяцев) оперировано 3 пациента в связи с наличием у них ТИА и высоким риском развития ОНМК.

Оценка качества жизни пациентов в отдаленном периоде проводилась с помощью опросника SF-36, шкалы HADS, шкалы комплаентности Мориски – Грина. Необходимость в создании опросника обусловлена отсутствием на данный момент анкет для оценки состояния здоровья и качества жизни больных с АТ. Результат оценки по SF-36 нормировался на популяционные показатели качества жизни по данному опроснику [10].

Анализ соответствия распределения переменных нормальному закону проводился с помощью критерия Шапиро – Уилка. Анализ номинальных данных проводился с помощью точного критерия Фишера. Для оценки ненормально распределенных данных использовались критерии Манна – Уитни. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1–Q3); рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Оценка взаимосвязи между переменными в перекрестных таблицах проводилась с помощью коэффициента Крамера.

Статистические расчеты проводились с использованием программы IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Используемые статистические критерии, а также число пациентов (n) указаны в каждом случае отдельно.

## Результаты

Оценка уровня тревоги и депрессии по HADS (табл. 3) выявила наличие субклинической тревоги у 4 (19%) пациентов, клинически выраженной тревоги – еще у 4 (19%). Субклиническая депрессия выявлена у 3 (14,3%), клинически выраженная депрессия – у 1 (4,8%) пациента.

Таблица 4. Оценка комплаентности пациентов по результатам опросника Мориски – Грина

Группы пациентов	n (%)
Приверженные терапии (4 балла)	8 (38,1)
Группа риска по развитию неприверженности (3 балла)	7 (33,3)
Не приверженные (2 балла и менее)	6 (28,6)

Таблица 5. Опросник Мориски – Грина, n (%)

Вопросы	Да	Нет
Вы когда-нибудь забывали принять препараты?	11 (52,4)	10 (47,6)
Относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств?	7 (33,3)	14 (66,7)
Пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	1 (4,8)	20 (95,2)
Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, пропускаете ли Вы следующий прием?	1 (4,8)	20 (95,2)

42,8% оперированных пациентов с АТ имели нарушения в психоэмоциональной сфере, что указывает на необходимость контроля и коррекции депрессивных и тревожных переживаний у данных больных.

При оценке приверженности терапии по опроснику Мориски – Грина (табл. 4, 5) показано, что число неприверженных медикаментозной терапии составило 28,6%, тогда как 71,4% больных внимательно относились к приему лекарственных средств. При этом 95,2% пациентов принимали лекарства независимо от самочувствия, однако в точно назначенное время – только 66,7% больных. Это свидетельствует о том, что пациенты с АТ внимательны к своему лечению, однако лечащим врачам необходимо акцентировать внимание больных на времени приема лекарств.

Динамическое наблюдение у профильных врачей-специалистов (ревматологов и сердечно-сосудистых хирургов) после операции продолжает значительное число больных. Так, 81,8% больных продолжали наблюдение у ревматологов, 63,6% – у сердечно-сосудистых хирургов.

Оценка качества жизни оперированных пациентов с АТ по SF-36 (рис. 1) демонстрирует отсутствие статистически значимого снижения качества жизни по сравнению со средними показателями для здорового населения

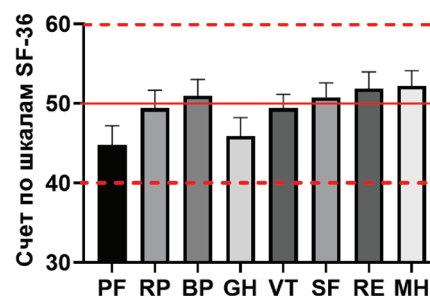
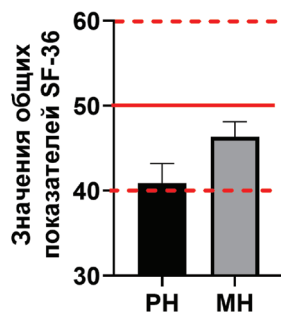


Рис. 1. Показатели качества жизни пациентов с артериитом Такаясу ( $M \pm \sigma$ ;  $n=21$ ) по сравнению со средним уровнем в популяции (обозначен сплошной и пунктирными красными линиями): PF – физическое функционирование (physical functioning); RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим 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); MH – психическое здоровье (mental health)



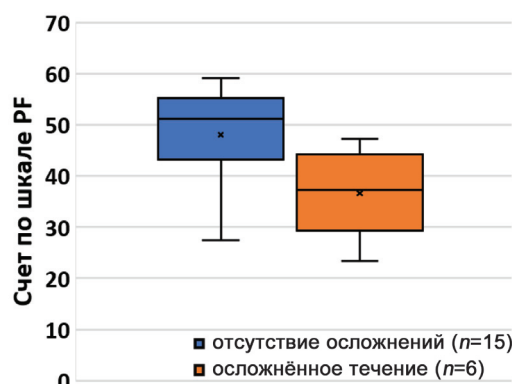
**Рис. 2.** Общие показатели качества жизни пациентов с артериитом Такаясу ( $M \pm \sigma$ ;  $n=21$ ) по сравнению со средним уровнем соответствующих параметров в популяции (обозначен сплошной и пунктирными красными линиями): SF-36 – Short Form 36; PH – физический компонент здоровья (physical health); MH – психологический компонент здоровья (mental health)

в российской популяции ( $50 \pm 10$  баллов). При этом отмечается снижение значений по показателям физического функционирования (PF, physical functioning) и общего состояния здоровья (GH, general health).

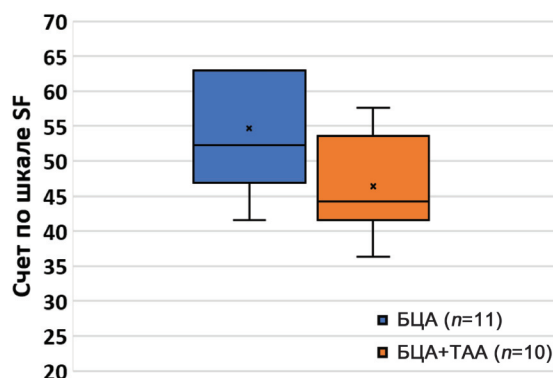
Сгруппированные шкалы формируют показатели физического компонента здоровья и психологического компонента здоровья (рис. 2). У пациентов с АТ они не имеют статистически значимых отличий от соответствующих параметров здорового населения. Отмечается статистически не значимое снижение общих компонентов здоровья: физического компонента здоровья (PH, physical health) – в среднем до 40,86 (95% ДИ: 36,02–45,69); психологического компонента здоровья (MH, mental health) – до 46,30 (95% ДИ: 42,51–50,09).

Пациенты, у которых в отдаленном периоде после операции выявлены тромбоз шунта или рестеноз 75% и более, были объединены в отдельную подгруппу. Отмечено, что осложнения в отдаленном периоде статистически значимо влияют на результат оценки по шкале PF ( $p=0,026$ ; рис. 3, табл. 6). Статистически значимого влияния на другие показатели качества жизни выявлено не было.

При дальнейшем анализе выявлено, что у пациентов с мультифокальным типом поражения с вовлечением брахиоцефальных артерий (БЦА) и торакоабдоминальной аорты (ТАА) отмечается статистически значимое



**Рис. 3.** Влияние осложненного течения на результат оценки по шкале физической активности (PF, physical functioning) пациента ( $p<0,05$ ;  $n=21$ )



**Рис. 4.** Влияние локализации поражения на результат оценки по шкале социального функционирования (SF, social functioning) пациента; БЦА – брахиоцефальная артерия; ТАА – торакоабдоминальная аорта ( $p<0,05$ ;  $n=21$ )

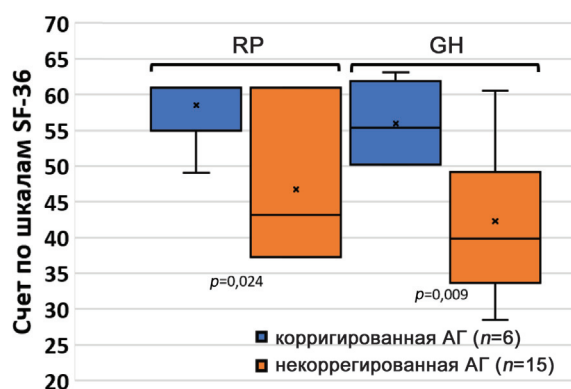
снижение показателя социального функционирования (SF, social functioning;  $p=0,020$ ) (рис. 4).

В исследуемой группе у 76,2% пациентов наблюдались подъемы артериального давления, в том числе на фоне гипотензивной терапии. Лишь у 9,5% пациентов лекарственная терапия обеспечивала целевой уровень артериального давления. При этом некорректированная артериальная гипертензия

**Таблица 6.** Влияние осложнений в отдаленном периоде на качество жизни больных с артериитом Такаясу

Показатели качества жизни	Течение				p
	Осложненное (n=6)		Неосложненное (n=15)		
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
PH (общий физический компонент здоровья – physical health)	36,8	30,8–42,7	42,7	30,4–54,9	0,350
MH (общий психологический компонент здоровья – mental health)	44,9	38,6–53,8	48,2	38,1–55,2	0,697
PF (физическое функционирование – physical functioning)	37,3	29,4–44,2	51,2	43,2–55,1	0,026
RP (ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием – role-physical functioning)	46,1	41,7–52,0	55,0	37,3–60,9	0,653
BP (интенсивность боли – bodily pain)	44,2	42,3–50,7	51,0	42,3–64,7	0,230
GH (общее состояние здоровья – general health)	49,7	47,9–55,6	39,9	33,7–55,4	0,172
VT (жизненная активность – vitality)	48,8	42,5–51,1	47,6	45,4–59,0	0,637
SF (социальное функционирование – social functioning)	52,3	41,6–52,3	46,9	41,6–62,9	0,526
RE (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием – role-emotional functioning)	52,2	36,4–60,2	52,2	44,3–60,2	0,648
MH (психическое здоровье – mental health)	50,6	43,6–57,6	52,6	46,6–60,6	0,639





**Рис. 5.** Влияние некорректированной артериальной гипертензии (АГ) на качество жизни: SF-36 – Short Form 36; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning); GH – общее состояние здоровья (general health) (n=21)

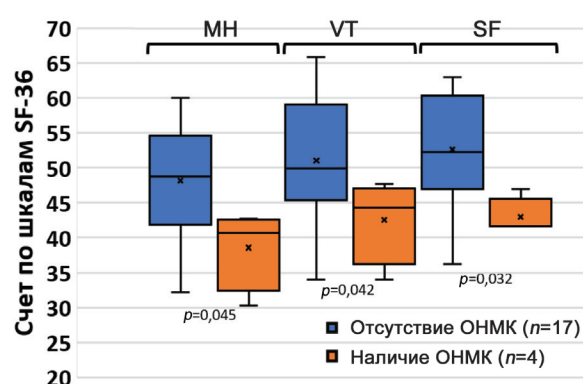
оказывала влияние на такие показатели качества жизни, как ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP, role-physical functioning;  $p=0,024$ ), и общее состояние здоровья (GH;  $p=0,009$ ) (рис. 5).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных АТ с сопутствующей артериальной гипертензией необходимо проводить коррекцию медикаментозной терапии для достижения целевого уровня артериального давления. Кроме того, ОНМК до операции оказывает статистически значимое влияние на психическое здоровье пациентов (МН;  $p=0,049$ ), обуславливает снижение жизненной активности (VT, vitality;  $p=0,042$ ) и приводит к значительному ограничению социальных контактов больных (SF, social functioning;  $p=0,032$ ) (рис. 6). Оперативные вмешательства у больных АТ позволяют избежать развития ОНМК. По результатам настоящего исследования, показатель свободы от неврологических событий у пациентов, страдающих АТ с поражением ветвей дуги аорты, составил  $92,3 \pm 7,4\%$  в течение в среднем  $8,5 \pm 6,4$  года после выполнения реконструктивной операции на брахиоцефальных артериях. Таким образом, существует необходимость в проведении хирургического лечения больных с АТ для развития у них тяжелых неврологических нарушений и снижения качества жизни.

В нашем исследовании применение генно-инженерных биологических препаратов и наличие обострений в анамнезе не оказывали существенного влияния на показатели качества жизни. Также не было выявлено статистически значимого влияния снижения комплаентности больных на развитие обострений воспалительного процесса и осложненного течения заболевания.

Отягощенное течение послеоперационного периода с развитием тромбоза шунта, рестеноза и прогрессирующим вовлечением новых сосудистых бассейнов не было статистически значимо ассоциировано с повышением воспалительных маркеров (СОЭ и уровня СРБ) до проведения оперативного вмешательства ( $p=0,103$ ) и частотой обострений ( $p=0,67$ ), что позволяет говорить о том, что данные маркеры не могут являться однозначными предикторами осложнений в послеоперационном периоде.

Снижение проходимости артериальных реконструкций в отдаленном периоде, по-видимому, обусловлено многофакторным влиянием. У каждого конкретного



**Рис. 6.** Влияние острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе на качество жизни (n=21): SF-36 – Short Form 36; MH – психическое здоровье (mental health); VT – жизненная активность (vitality); SF – социальное функционирование (social functioning)

пациента ключевую роль играет свой фактор: активность воспалительного процесса, сниженная комплаентность и отсутствие наблюдения у ревматолога и сосудистого хирурга. Обнаружение и изучение факторов, оказывающих влияние на проходимость шунтов у пациентов с АТ, необходимо и должно быть проведено в дальнейшем.

После реконструкций подключичной артерии отмечается статистически значимое снижение показателей SF ( $p=0,007$ ) и МН ( $p=0,016$ ). У пациентов с реконструкциями сонных артерий снижались показатели PF ( $p=0,045$ ), SF ( $p=0,006$ ) и МН ( $p=0,023$ ). Поражение сонных артерий и необходимость хирургического лечения приводят к снижению качества жизни больных по большему количеству показателей по сравнению с патологией подключичной артерии.

## Обсуждение

На данный момент имеются лишь единичные статьи, посвященные изучению качества жизни пациентов с АТ после проведения операций на магистральных артериях, что обуславливает необходимость проведения таких исследований для оптимизации хирургической тактики [4, 5].

В настоящей работе изучалось качество жизни у больных АТ с поражением брахиоцефальных артерий. Пациенты исследуемой группы были оперированы период с января 2001 г. по декабрь 2021 г. Удалось выявить особенности течения заболевания, которые статистически значимо влияют на показатели качества жизни. Известно, что выполнение реконструктивных сосудистых операций у больных АТ с поражением брахиоцефальных артерий позволяет избежать развития тяжелых неврологических осложнений [1, 9]. В нашем исследовании отмечено снижение качества жизни больных с ОНМК в анамнезе и в то же время продемонстрировано отсутствие отрицательного влияния оперативного вмешательства на качество жизни.

В настоящее время имеются исследования, в которых проводится сравнение качества жизни больных АТ и пациентов с другими ревматическими заболеваниями или контроля [3, 6, 7, 11].

Существует целый ряд опросников для оценки качества жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Medical Outcomes Study 36-Item Short Form health survey (SF-36); Nottingham Health Profile (NHP);

EuroQol-5D (EQ-5D); Sickness Impact Profile (SIP); Quality of Well-Being Scale (QWB) и другие. Однако они не являются специфичными для больных с системными васкулитами. Наиболее популярным из зарубежных русифицированных опросников для оценки качества жизни является SF-36. Именно поэтому нами было принято решение использовать его в настоящем исследовании, что позволит в дальнейшем сравнить полученные результаты с данными других исследований.

Одним из частых симптомов АТ является тяжело поддающаяся лечению артериальная гипертензия. Нет работ, посвященных оценке влияния корригированной и некорригированной артериальной гипертензии у больных АТ. Такая оценка проведена в настоящей работе впервые. Полученные результаты демонстрируют, что пациентам с некорригированной гипертензией в периоперационном периоде необходимы подбор оптимальной медикаментозной терапии и достижение целевых значений артериального давления.

Выявленный в нашем исследовании высокий уровень депрессивных и тревожных нарушений у пациентов с АТ свидетельствует о необходимости контроля за психоэмоциональным статусом данной категории больных с привлечением соответствующих специалистов.

Согласно данным литературы, для оценки активности системных васкулитов в различных исследованиях применяются ITAS2010, BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), индекс VDI (Vasculitis Damage Index) [12–14]. В соответствии с клиническими рекомендациями их использование не является обязательным. В данной работе применялся индекс ITAS2010 как наиболее удобный. Оценка состояния больных по другим шкалам в настоящий момент не представляется возможной в связи с ретроспективным характером данного исследования.

Отдельным аспектом, рассматриваемым в настоящей работе, является медикаментозная терапия. В клинической практике с 2001 по 2021 г. мы использовали актуальные на соответствующий период отечественные и зарубежные рекомендации по ведению пациентов с системными васкулитами. В соответствии с российскими рекомендациями Ассоциации ревматологов 2016 г. пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном показана пациентам с АТ при высокой активности заболевания, при предоперационной подготовке в активную фазу заболевания. В настоящей работе пульс-терапия проводилась трем пациентам с жизнеугрожающими состояниями и высоким риском развития ОНМК. В рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) 2018 г., Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2021 г. и Японского общества болезней кровообращения (JCS, Japan Circulation Society) 2017 г. также указывается на возможность применения пульс-терапии у пациентов при жизнеугрожающих состояниях. В предоперационном периоде в хирургическом стационаре предпочтение отдавали внутривенной форме введения глюкокортикоидов (ГК) у пациентов с жизнеугрожающим со-

стоянием, наличием ТИА в связи с необходимостью в кратчайшие сроки добиться клинического эффекта. При этом, согласно современным представлениям, пульс-терапия уступает по безопасности применения пероральным ГК [15–17].

У наших пациентов применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и наличие обострений в анамнезе не оказывали влияния на показатели качества жизни, что противоречит данным литературы [7, 18, 19]. Это может быть связано с недостаточным объемом выборки и отсутствием сравнения с контрольной группой здоровых людей и неоперированных больных АТ. Кроме того, не представляется возможным выявить различия показателей качества жизни, частоты развития послеоперационных осложнений в группах пациентов в зависимости от схемы проводимой терапии (ГК+метотрексат (МТ), ГК+МТ+ГИБП, ГК+ГИБП), поскольку группы слишком малочисленны для статистической обработки данных.

Стоит отметить, что в дальнейшем оценка качества жизни больных должна проводиться в динамике до и после оперативного вмешательства. Исследование указывает на необходимость диспансерного наблюдения за состоянием сосудистых реконструкций у пациентов с АТ и проведения повторных оперативных вмешательств при развитии осложнений. Также при выявлении гемодинамически статистически значимых изменений артерий новых сосудистых бассейнов должен рассматриваться вопрос о хирургическом лечении.

## Выводы

Среди больных АТ отмечается высокий уровень тревоги и депрессии, что требует тщательного контроля за их психоэмоциональным статусом.

Хирургическое вмешательство позволяет пациентам с АТ избежать развития ОНМК, значительно снижающего качество жизни. При этом выполнение оперативного вмешательства не приводит к снижению качества жизни, которое остается сопоставимым со средними показателями для здорового населения.

Развитие рестенозов и тромбозов протезов, мультифокальный тип поражения аорты и ее ветвей, наличие артериальной гипертензии и ОНМК до выполнения операции статистически значимо снижают показатели качества жизни пациентов с АТ.

## 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. Бокерия ЛА, Покровский АВ, Сокуренок ГЮ, Самородская ИВ, Абугов СА, Алекия БГ, и др. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеванием брахиоцефальных артерий. М.;2013. [Bokeria LA, Pokrovsky AV, Sokurenko GYu, Samorodskaya IV, Abugov SA, Alekian BG, et al. National recommendations for the management of patients with brachiocephalic artery disease. Moscow;2013 (In Russ.).]
2. Rhodes JM, Cherry KJ Jr, Clark RC, Panneton JM, Bower TC, Głowiczki P, et al. Aortic-origin reconstruction of the great vessels: Risk factors of early and late complications. *J Vasc Surg.* 2000;31(2):260–269. doi: 10.1016/s0741-5214(00)90157-5

3. Ishikawa K. Diagnostic approach and proposed criteria for the clinical diagnosis of Takayasu's arteriopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(4):964-972. doi: 10.1016/0735-1097(88)90462-7
4. Sidawy A, Perler BC (eds). Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy; 9th ed. Elsevier; 2018.
5. Бородина ИЭ, Салаватова ГГ, Хрусталева НБ, Шардина ЛА. Влияние коморбидности на качество жизни, уровень тревожности и приверженности к терапии у пациентов, страдающих неспецифическим аортоартериитом. *Уральский медицинский журнал*. 2018;158(3):109-114. [Borodina IE, Khrustaleva NB, Shardina LA, Salavatova GG. The influence of comorbidity on the quality of life, the level of anxiety to therapy in patients suffering from nonspecific aortoarteritis. *Ural Medical Journal*. 2018; 158(3):109-114 (In Russ.)]. doi: 10.25694/URMJ.2018.03.022
6. Abularrage CJ, Slidell MB, Sidawy AN, Kreishman P, Amdur RL, Arora S. Quality of life of patients with Takayasu's arteritis. *J Vasc Surg*. 2008;47(1):131-137. doi: 10.1016/j.jvs.2007.09.044
7. Alibaz-Oner F, Sreih AG, Merkel PA, Direskeneli H. Patient-reported outcomes in Takayasu's arteritis. *La Presse Médicale*. 2017;46(7-8):225-227. doi: 10.1016/j.lpm.2017.03.023
8. Omma A, Erer B, Karadag O, Yilmaz N, Alibaz-Oner F, Yildiz F, et al. Remarkable damage along with poor quality of life in Takayasu arteritis: Cross-sectional results of a long-term followed-up multicentre cohort. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 103(1)):77-82.
9. Misra DP, Rathore U, Patro P, Agarwal V, Sharma A. Patient-reported outcome measures in Takayasu arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1073-1093. doi: 10.1007/s40744-021-00355-3
10. Амирджанова ВН, Горячев ДВ, Коршунов НИ, Ребров АП, Сороцкая ВН. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). *Научно-практическая ревматология*. 2008;(1):36-48. [Amirdjanova VN, Goryachev DV, Korshunov NI, Rebrov AP, Sorotskaya VN. SF-36 questionnaire population quality of life indices. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;(1):36-48 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-852
11. Dos Santos AM, Misse RG, Borges IBP, Gualano B, de Souza AWS, Takayama L, et al. Increased modifiable cardiovascular risk factors in patients with Takayasu arteritis: A multi-center cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2021;61(1):1. doi: 10.1186/s42358-020-00157-1
12. Misra R, Danda D, Rajappa SM, Ghosh A, Gupta R, Mahendranath KM, et al.; Indian Rheumatology Vasculitis (IRAVAS) group. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010). *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(10):1795-1801. doi: 10.1093/rheumatology/ket128
13. Suppiah R, Mukhtyar C, Flossmann O, Alberici F, Baslund B, Batra R, et al. A cross-sectional study of the Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 in systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(5):899-905. doi: 10.1093/rheumatology/keq400
14. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum*. 1997;40(2):371-380. doi: 10.1002/art.1780400222
15. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgeit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):19-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215672
16. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation guideline for the management of giant cell arteritis and Takayasu arteritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1349-1365. doi: 10.1002/art.41774
17. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, et al. JCS 2017 guideline on management of vasculitis syndrome — digest version. *Circ J*. 2020;84(2):299-359. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0773
18. Nakaoka Y, Isobe M, Tanaka Y, Ishii T, Ooka S, Niino H, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: Final results of the randomized controlled phase 3 TAKT study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2427-2434. doi: 10.1093/rheumatology/kez630
19. Wang J, Kong X, Ma L, Ding Z, Chen H, Chen R, et al. Treatment efficacy and safety of adalimumab versus tocilizumab in patients with active and severe Takayasu arteritis: An open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1359-1367. doi: 10.1093/rheumatology/kead387

Аргунова Д.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6219-2370>

Кульбак В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6743-4012>



# Кожный васкулит у пациентов с инфекционным эндокардитом

Е.Ю. Пономарева, Н.М. Никитина

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России 410012, Российская Федерация, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky 410012, Russian Federation, Saratov, Bolshaya Kazachya str., 112

**Контакты:** Никитина Наталья Михайловна, [nikina02@yandex.ru](mailto:nikina02@yandex.ru)  
**Contacts:** Natalia Nikitina, [nikina02@yandex.ru](mailto:nikina02@yandex.ru)

Поступила 28.01.2025

Принята 11.11.2025

**Цель работы** — изучение частоты и выраженности кожного васкулита (КВ) у пациентов с инфекционным эндокардитом (ИЭ), анализ взаимосвязи кожного васкулита с поражением сердечных клапанов, внутренних органов, исходом заболевания.

**Материалы и методы.** Включено 359 пациентов с ИЭ, госпитализированных за период с 2001 по 2019 г.

**Результаты.** КВ различной выраженности выявлен у 69 пациентов, частота КВ у больных ИЭ составила 19,2%. Кожные высыпания отмечены преимущественно в виде симметрично расположенных петехиальных элементов в дистальных отделах нижних конечностей ( $n=53$ ). В 15 случаях выявлен КВ распространенного характера, а первичные кожные элементы были полиморфными. У одного пациента диагностирована буллезно-некротическая форма КВ. В группе больных ИЭ с КВ статистически значимо чаще, чем при ИЭ без КВ, отмечались острое течение ИЭ, внутривенное употребление наркотиков, коинфекция вирусами гепатитов С и В, спленомегалия, поражение почек, глаз, системные эмболии и неврологические нарушения ( $p<0,05$ ). Пациенты с КВ отличались более молодым возрастом, выраженностью анемии (снижением уровня гемоглобина и числа эритроцитов), суточной протеинурии, повышением уровня сывороточных трансаминаз, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов ( $p<0,05$ ). Различий по локализации и количеству пораженных сердечных клапанов, выраженности сердечной недостаточности, нарушений ритма в исследуемых группах не выявлено ( $p>0,05$ ). 48 (69,5%) больных ИЭ с КВ выписаны со значительным улучшением/стабилизацией состояния по основному заболеванию и одновременным уменьшением кожных проявлений, вплоть до полного их исчезновения на фоне антибактериальной терапии. Риск летального исхода выше при наличии КВ (отношение шансов — 2,32; 95%-й доверительный интервал: 1,27–4,3;  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Развитие КВ у пациентов с ИЭ, в особенности в дебюте заболевания, затрудняет своевременную диагностику, может служить основанием для дифференциальной диагностики и должно быть учтено при назначении терапии и определении тактики ведения пациентов с ИЭ. Кожные симптомы при ИЭ чаще разрешаются на фоне стандартного лечения антибиотиками.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, кожный васкулит

**Для цитирования:** Пономарева ЕЮ, Никитина НМ. Кожный васкулит у пациентов с инфекционным эндокардитом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):636–641.

## CUTANEOUS VASCULITIS IN PATIENTS WITH INFECTIVE ENDOCARDITIS

Elena Yu. Ponomareva, Natalia M. Nikitina

**The aim** of the work is to study the frequency and severity of cutaneous vasculitis (CV) in patients with infective endocarditis (IE), to analyze the relationship with damage to the heart valves, internal organs, and the outcome of the disease.

**Materials and methods.** Analysis of 359 patients with definite IE hospitalized from 2001 to 2019.

**Results.** CV syndrome of varying severity was detected in 69 patients, the frequency of CV in patients with IE was 19.2%. Skin rashes were noted in patients mainly in the form of symmetrically located petechial elements in the distal parts of the lower extremities (53 patients). In 15 cases, CV of a widespread nature was detected, and the primary skin elements were polymorphic. One patient was diagnosed with a bullous-necrotic form of CV. In the group of patients with IE and CV compared to patients with IE without skin symptoms, acute IE, intravenous drug use, coinfection with hepatitis C and B viruses, splenomegaly, kidney and eye damage, systemic embolism and neurological disorders were significantly more common ( $p<0.05$ ). Patients with CV were distinguished by younger age, severity of anemia (decreased hemoglobin and red blood cell levels in 1 ml), daily proteinuria, increased serum transaminases, circulating immune complexes, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein ( $p<0.05$ ). No differences were found in the localization and number of affected heart valves, severity of heart failure, or rhythm disturbances in the study groups ( $p>0.05$ ). 48 (69.5%) patients with IE and cutaneous vasculitis were discharged with significant improvement/stabilization of the condition of the underlying disease and a simultaneous decrease in skin manifestations, up to their complete disappearance against the background of antibacterial therapy. The risk of death is higher in the presence of cutaneous vasculitis (odds ratio — 2.32, 95% confidence interval: 1.27–4.3;  $p<0.05$ ).

**Conclusions.** The presence of cutaneous vasculitis syndrome in patients with IE, especially at the onset of the disease, complicates timely diagnosis, can serve as a basis for differential diagnosis and should be taken into account when prescribing therapy and determining the tactics of managing patients with IE. With an established diagnosis of IE, skin symptoms often resolve against the background of standard antibiotic treatment.

**Key words:** infective endocarditis, cutaneous vasculitis

**For citation:** Ponomareva EYu, Nikitina NM. Cutaneous vasculitis in patients with infective endocarditis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):636–641 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-636-641

## Введение

Проблема инфекционного эндокардита (ИЭ) сохраняет актуальность вследствие роста заболеваемости, серьезного прогноза

и отсутствия адекватного контроля над заболеванием, несмотря на впечатляющие достижения антибактериальной терапии и кардиохирургии [1]. Сохранение высокого уровня смертности от ИЭ во многом обусловлено

несвоевременной диагностикой. Это препятствует раннему назначению адекватной антибактериальной терапии, ухудшает прогноз и исходы ИЭ [1, 2]. Многообразие клинических проявлений, в особенности в дебюте ИЭ, заставляет предполагать другие диагнозы и нередко приводит пациента к врачам различных специальностей [1–3]. Лихорадка, синдром системного воспалительного ответа, поражение кожи, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов — признаки, общие для ИЭ и ревматических заболеваний. Поэтому практикующие ревматологи должны быть ориентированы в основных аспектах диагностики и лечения ИЭ [3, 4].

Кожный васкулит (КВ) — один из характерных, хотя и нечастых, клинических проявлений ИЭ [1–4]. Сообщения о КВ при ИЭ преимущественно представлены описанием клинических наблюдений [5, 6]. Наличие КВ у пациентов с ИЭ повышает вероятность диагностических ошибок и требует дифференциальной диагностики с геморрагическим васкулитом как самостоятельным заболеванием (пурпурой Шенлейна — Геноха) [5–7]. Геморрагический васкулит — системный васкулит, поражающий сосуды микроциркуляторного русла: артериолы, капилляры, посткапиллярные венулы, с характерным отложением в их стенке иммунных депозитов, состоящих преимущественно из IgA [8]. На коже это проявляется нетромбоцитопенической пурпурой или крапивницей, а отложения в почечных клубочках и мезангии индуцирует гломерулонефрит [9]. Для болезни Шенлейна — Геноха типично развитие заболевания в возрасте до 20 лет. Развитие КВ геморрагического характера у взрослых всегда требует исключения его вторичного генеза, и прежде всего следует обратить внимание на возможную ассоциацию КВ с инфекционными процессами [10]. Диагностические ошибки, связанные с КВ, могут привести в случае ИЭ к неоправданному назначению иммуносупрессивной терапии вместо антибактериальной [11].

В нашей практике ведения пациентов с ИЭ в многопрофильном стационаре различные проявления КВ — от незначительных до выраженных — встречались неоднократно, в отдельных случаях вызывая и диагностические сложности и затруднения при выборе терапии, когда решение приходилось принимать коллегиально.

**Цель** настоящей работы — изучение частоты и выраженности кожного васкулита у пациентов с инфекционным эндокардитом, анализ взаимосвязи кожного васкулита с поражением сердечных клапанов, внутренних органов, исходом заболевания.

## Материалы и методы

В анализ включены 359 больных ИЭ, соответствующих модифицированным критериям Duke Endocarditis Service [2], находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Областная клиническая больница г. Саратова» с 2001 по 2019 г. При формулировке диагноза ИЭ использована классификация, принципы которой изложены в национальных рекомендациях 2021 г. [1]. В соответствии с ней выделялись ИЭ нативных, протезированных клапанов, острое и подострое течение ИЭ, локализация клапанного поражения и т. п.

Обследуемые включены в базу данных пациентов с ИЭ (свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024625267 от 18.11.2024). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Всем больным проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, предусмотренное клиническими рекомендациями для пациентов с ИЭ. С целью установления диагноза ИЭ выполнялись трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) и посевы крови на стерильность. Висцеральные поражения при ИЭ и другие экстракардиальные симптомы оценивались на основании клинического, лабораторного и инструментального исследований, при необходимости проводились консультации специалистов. Для проведения сравнительного анализа выделены группы больных ИЭ с наличием КВ ( $n=69$ ) и без такового ( $n=290$ ).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлена с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 16.0 (StatSoft, США). Результаты представлены для количественных признаков как медиана и 25-й и 75-й процентиля (при распределении, отличном от нормального); для качественных — как абсолютное количество и процент от общего числа. Для выявления различий по анализируемым признакам в группах пациентов применялись критерии  $\chi^2$  (качественные) и Манна — Уитни (количественные признаки). Риск наступления летального исхода в основной группе (с КВ) и в группе сравнения рассчитывался с использованием отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез ( $p$ ) принимался равным 0,05.

## Результаты

*Общая характеристика больных, включенных в исследование.* Возраст пациентов с ИЭ ( $n=359$ ; 262 мужчины, 97 женщин) варьировал от 16 до 82 лет (медиана — 46 [29–51] лет). Левосторонняя локализация ИЭ отмечена у 251 (70%), правосторонняя — у 86 (24%) пациентов. У 22 (6%) больных сочетались лево- и правосторонняя локализации клапанного поражения. 65 (18%) больных являлись потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), 20 были инфицированы ВИЧ, у 57 отмечена коинфекция вирусами гепатита C/B, у 5 диагностирован ИЭ протезированного клапана (ИЭПК), у остальных — ИЭ нативных клапанов.

*Проявления КВ* в различные сроки заболевания, главным образом при обращении за медицинской помощью, отмечены у 69 (19,2%) пациентов (рис. 1). У 11 из них наличие КВ послужило причиной некорректной первоначальной диагностики, у остальных к моменту возникновения кожных проявлений диагноз ИЭ был установлен. У трех пациентов КВ вначале расценивался как аллергическая реакция, что послужило препятствием для назначения антибиотиков, и потребовалось решение консилиума для оценки кожных проявлений и назначения терапии. Лихорадка присутствовала у всех больных ИЭ с КВ: у 10 — субфебрильная, у остальных — фебрильная. Однако у части пациентов поражение кожи предшествовало лихорадке, что способствовало другой диагностической интерпретации этих изменений при обращении за медицинской помощью. Кожные высыпания развивались преимущественно в виде симметрично расположенных петехиальных элементов в дистальных отделах нижних конечностей ( $n=53$ ). В 15 случаях выявлен КВ распространенного характера, а первичные кожные элементы могли быть описаны как пурпура, папулы, макулы и т. п.



Рис. 1. Проявления кожного васкулита у пациентов с инфекционным эндокардитом нативных клапанов: собственные наблюдения

**Таблица 1.** Клиническая характеристика (частота симптомов) у больных инфекционным эндокардитом с кожным васкулитом и без него, n (%)

Признаки	ИЭ без КВ (n=290)	ИЭ с КВ (n=69)	p
Острое течение	78 (27)	32 (46)	0,002
Подострое течение	212 (73)	37 (54)	0,002
Потребление инъекционных наркотиков	43(15)	22(32)	0,001
Коинфекция вирусом гепатита С/В	37 (13)	20 (29)	0,001
Спленомегалия	142 (49)	57 (82)	<0,001
Поражение почек	128(44)	52(75)	<0,001
Поражение глаз	17 (6)	19 (28)	<0,001
Эмболии	131 (45)	47 (68)	<0,001
Неврологические нарушения	73 (25)	29 (42)	0,006
Смерть в стационаре	46 (16)	21 (30,4)	0,006

Примечание: ИЭ – инфекционный эндокардит; КВ – кожный васкулит

**Таблица 2.** Клинико-биохимические параметры больных инфекционным эндокардитом с кожным васкулитом и без него, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Признаки	ИЭ без КВ (n=290)	ИЭ с КВ (n=69)	p
Возраст, лет	46 [31; 52]	39 [29; 51]	0,001
Суточная протеинурия, г	0,55 [0,1; 0,9]	0,9 [0,07; 1,2]	0,007
Альбумин, г/л	35 [30; 40]	29 [25; 35]	0,0000001
АСТ, МЕ/л	29 [20; 44]	40 [24; 70]	0,0083
АЛТ, МЕ/л	26 [17; 40]	36 [18; 70]	0,025
Холестерин, ммоль/л	4,25 [3,6; 5,2]	3,6 [3,0; 4,0]	0,000001
ЦИК, МЕ/мл	80 [50; 100]	110 [90; 140]	0,00005
Креатинин, мкмоль/л	100 [79; 126]	128 [83; 180]	0,0089
С-реактивный белок, мг/л	26 [12; 67]	53 [28; 96]	0,000001
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,9 [3,3; 4,3]	3,2 [2,9; 3,7]	<0,00000001
Гемоглобин, г/л	112 [97; 128]	96,5 [78; 110]	0,000002
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	208[161; 271]	187 [98; 228]	0,0007
СОЭ, мм/ч	27 [13; 38]	33 [25; 42]	0,007

Примечание: ИЭ – инфекционный эндокардит; КВ – кожный васкулит; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; СОЭ – скорость оседания эритроцитов

У одного пациента (ПИН) диагностирована буллезно-некротическая форма КВ (случай описан и иллюстрирован нами ранее) [4]. 17 из 69 пациентов с КВ получали иммуносупрессивную терапию до установления диагноза ИЭ продолжительностью от 10 до 30 дней. 7 из них продолжали лечение преднизолоном в дозе 10–15 мг/сут. и после выявления ИЭ в связи с выраженностью кожного поражения и гломерулонефрита.

Статистически значимые различия качественных показателей в группах пациентов с КВ и без такового представлены в таблице 1, количественных показателей – в таблице 2.

Статистически значимых различий по локализации и количеству пораженных сердечных клапанов, выраженности сердечной недостаточности, нарушениям ритма в исследуемых группах не выявлено ( $p>0,05$ ). У больных ИЭ с КВ и без него не отмечено статистически значимых различий и по частоте наличия внутрисердечных инородных устройств, нахождения на гемодиализе ( $p>0,05$ ).

В то же время, как следует из приведенных данных (табл. 1), в группе пациентов с КВ статистически значимо чаще отмечались острое течение ИЭ, внутривенное употребление наркотиков, коинфекция вирусами гепатита С/В, спленомегалия, поражение почек, глаз, системные эмболии и неврологические нарушения ( $p<0,05$ ). Пациенты с КВ отличались более молодым возрастом, выраженностью анемии (снижением уровня гемоглобина и числа эритроцитов), суточной протеинурии, повышением уровня сывороточных трансаминаз, циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного белка и скорости оседания эритроцитов (табл. 2).

**Исходы стационарного этапа лечения.** 48 (69,5%) пациентов с КВ выписаны со значительным улучшением/стабилизацией состояния по основному заболеванию (нормализация температуры, улучшение показателей периферической крови, нормализация или снижение уровня маркеров системного воспаления и т. п.). При этом у всех 48 пациентов отмечено значительное уменьшение яркости и размеров кожных высыпаний, вплоть до полного исчезновения на фоне антибактериальной терапии. За исключением одного наблюдения, наличие КВ не оказалось существенным при определении показаний к кардиохирургическому лечению пациентов; частота



его не отличалась в группах с КВ и без КВ ( $p>0,05$ ) и составила 20%. Один из пациентов — мужчина 64 лет (проявления КВ представлены на рисунке 2), которому ранее произведено протезирование восходящей аорты по поводу аневризмы. Через 3 года развился поздний ИЭ внутрисердечного инородного материала с поражением аортального клапана, подострое течение, вторичный геморрагический васкулит. Кожные проявления предшествовали лихорадке, поэтому при обращении к дерматологу диагностирован геморрагический васкулит как самостоятельное заболевание, и для купирования кожных проявлений назначен преднизолон 20 мг/сут. Эффекта от проводимой терапии не было, и только появление лихорадки и выполнение чреспищеводной ЭхоКГ позволило диагностировать ИЭ протеза с поражением аортального клапана. Первоначально в оперативном лечении было отказано с рекомендацией дождаться купирования кожных проявлений. Назначение антибактериальной терапии привело к улучшению самочувствия, однако в течение месяца стали прогрессировать левожелудочковая недостаточность и нефропатия с азотемией. В дальнейшем кардиохирургическое лечение было рекомендовано, но, к сожалению, пациент скончался от полиорганной недостаточности.

Частота летальных исходов в стационаре в группе пациентов с КВ была выше, чем при ИЭ без КВ (30,4% и 16% соответственно; ОШ=2,32, 95% ДИ: 1,27–4,3;  $p<0,05$ ). Среди причин летального исхода у 21 (30,4%) пациента с КВ отмечены те же факторы, что и в группе умерших пациентов без КВ (отек легких, мозга, полиорганная недостаточность).

### Обсуждение

Частота кожных изменений различной выраженности у больных ИЭ варьирует в широких пределах (от 0,5% до 25%) в разных исследованиях [2, 4, 5, 10]. Во многом такое различие встречаемости КВ обусловлено контингентом пациентов, профилем специалистов, а также клиническим значением и яркостью дерматологических проявлений. Достаточно высокая частота КВ среди обследованных нами пациентов с ИЭ, на наш взгляд, обусловлена их более молодым возрастом, чем в популяции, значительной долей ПИН, а также наличием ревматологического отделения, куда некоторые пациенты направлялись с подозрением на геморрагический васкулит (пурпура Шенлейна — Геноха) еще до установления ИЭ. Как известно, патогномоничных дерматологических признаков ИЭ, как и многих других заболеваний, не существует, но в качестве наиболее характерных описаны пятна Джейнуэя, узелки Ослера и петехии [1, 2, 4, 5]. Поражение кожи, подкожной клетчатки, слизистых (конъюнктивальные кровоизлияния), ногтей («осколочные» кровоизлияния) описаны при ИЭ более 200 лет назад. Тем не менее, многие из них сохраняют клинко-диагностическое значение и при современном ИЭ, а некоторые относятся к «малым» диагностическим критериям заболевания [2, 3]. Первоначальные названия кожных/подкожных симптомов при ИЭ зависят от исторического контекста, не всегда четко отличимы, а механизм их возникновения, по-видимому, одинаков [5]. Принято считать, что они, как и другие периферические симптомы ИЭ, реже встречаются при современном течении заболевания [1, 2]. На самом деле, трудно судить об истинной частоте этих проявлений в настоящее



**Рис. 2.** Кожный васкулит у пациента с инфекционным эндокардитом протезированного клапана

время, т. к. практика показывает, что для выявления, например, симптома Лукина — Либмана или «осколочного» подногтевого кровоизлияния требуются знания об их возможном наличии и активный поиск этих симптомов у пациента. Неоднократно их впервые обнаруживает специалист, имеющий опыт работы с больными ИЭ (рис. 3).

Наибольшие диагностические проблемы при трактовке кожных проявлений как одного из синдромов при ИЭ связаны с наличием кожных высыпаний при отсутствии лихорадки, когда диагноз ИЭ не очевиден, а ЭхоКГ выполняется не сразу [10, 12]. На амбулаторном этапе ошибочный диагноз геморрагического васкулита (как самостоятельной нозологии) имел место лишь в 3% случаев от общего числа наблюдений. На этапе стационарного лечения мы не испытывали больших сложностей с установлением диагноза ИЭ при КВ, т. к. всем пациентам выполнялась трансторакальная ЭхоКГ, и у всех присутствовала лихорадка.



**Рис. 3.** «Осколочное» кровоизлияние в ногтевую пластину указательного пальца (а) и симптом Лукина — Либмана — кровоизлияние в конъюнктиву нижнего века (б) у пациентов с инфекционным эндокардитом (собственные наблюдения)

В литературе упоминается развитие КВ при ИЭ в самых различных клинических ситуациях: у ПИН, у больных на гемодиализе, при ИЭ внутрисердечных устройств и т. п. [5, 6, 12, 13], что соответствует полученным нами данным. В связи с этим при появлении кожных изменений у пациентов с факторами риска, такими как внутрисердечные и внутрисосудистые устройства, гемодиализ, рекомендуется среди анализа прочих причин подозревать ИЭ и проводить соответствующие обследования [14]. Мы бы добавили к этому необходимость внимания к анамнезу и аускультации сердца. Совпадение наличия у пациента факторов риска ИЭ, шума регургитации и правильной оценки кожных изменений, безусловно, повышает вероятность правильного предположения об ИЭ, даже без выраженной лихорадки, а дополнительные методы обследования позволят максимально рано поставить этот диагноз. К сожалению, современные врачи уделяют недостаточно внимания физическому обследованию и больше полагаются на результаты применения лабораторных и инструментальных методов. Между тем, ранняя диагностика ИЭ находится именно в руках грамотного клинициста.

Также соответствуют результатам других исследований более значительная частота и выраженность экстракардиальных симптомов, в частности нефропатии, неврологических нарушений и эмболий, у больных ИЭ с КВ по сравнению с больными ИЭ без КВ [5]. Наиболее вероятное объяснение – интенсивность системной воспалительной реакции в группе пациентов с КВ, что подтверждается более значительным повышением уровня таких маркеров, как С-реактивный белок и циркулирующие иммунные комплексы ( $p < 0,05$ ). В патогенезе повреждения сосудистой стенки с развитием КВ при ИЭ обсуждается роль провоспалительных цитокинов, иммунных механизмов (IgA, иммунных комплексов, криоглобулинов) [8].

Мы не проводили морфологических исследований биоптата кожи, в том числе в связи с отсутствием клинической целесообразности такого исследования при установленном диагнозе ИЭ и явном вторичном генезе кожных изменений. В большинстве работ, где такое исследование выполнялось, кожный васкулит при ИЭ описывается как лейкоцитокластический [5, 6, 13, 14, 15], описаны также септические эмболии сосудов кожи, отложения IgA в сосудистой стенке. У больных ИЭ с КВ, ассоциированным с поражением почек (от протеинурии и гематурии до почечной недостаточности), нефробиопсия выявляет IgA-гломерулонефрит [5, 6, 15]. Его разрешение обычно происходит на фоне успешного антибактериального и кардиохирургического лечения ИЭ [12, 14]. Однако если тяжелый гломерулонефрит, ассоциированный с КВ, не разрешается на фоне лечения ИЭ, может быть рассмотрена иммуносупрессивная терапия [15]. Гипоальбуминемия и повышение уровня трансаминаз, более выраженное в подгруппе пациентов с КВ, отражают функциональное состояние и повреждение гепатоцитов, характерное для ИЭ.

В настоящей работе, как и в ранее опубликованной [4], а также по данным других авторов [1, 16, 17] отмечена статистически значимо большая частота КВ у пациентов с ИЭ – ПИН ( $p < 0,05$ ). В генезе повреждения сосудистой стенки у них следует принимать во внимание особо вирулентный характер флоры (золотистый стафилококк), коинфекцию вирусами гепатита С, реже – гепатита В [4], способными индуцировать крио-

глобулинемический васкулит [16, 17]. Криоглобулины – иммуноглобулины, входящие в состав циркулирующих иммунных комплексов, которые выпадают в осадок при низких температурах и могут вызывать васкулит мелких сосудов. Для ИЭ характерен III тип криоглобулинемии, при котором инфильтрация тканей В-лимфоцитами и продукция ими криоглобулинов индуцируют кожный лейкоцитокластический ангиит [8]. Нельзя исключить у ПИН и токсического повреждения сосудистой стенки некоторыми агентами и продуктами их метаболизма, например, дезоморфином [4].

Выраженность системной воспалительной реакции и более значительная частота прогностически значимых экстракардиальных поражений, в особенности нефропатии и неврологических нарушений, в группе пациентов с КВ привела к большей частоте госпитальной летальности по сравнению с группой без КВ ( $p < 0,05$ ). Среди факторов неблагоприятного прогноза и высокого риска летального исхода при ИЭ наряду с прогрессирующей сердечной недостаточностью и высоковирулентной флорой выделяют как раз перечисленные признаки [1, 2]. Таким образом, КВ при ИЭ имеет важное клиническое значение в аспекте диагностики, дифференциальной диагностики, а иногда и тактики ведения пациентов с этим заболеванием.

### Заключение

1. КВ у пациентов с ИЭ не является частым синдромом, однако нельзя отнести его к редким проявлениям. В связи с этим при обнаружении КВ у взрослых пациентов, особенно в сочетании с лихорадкой и сердечным шумом, следует предполагать его вторичный генез и с целью исключения ИЭ выполнить ЭхоКГ и бактериологическое исследование крови.

2. КВ при ИЭ отличается разнообразием, хотя чаще характеризуется умеренно выраженной симметричной петехиальной сыпью преимущественно в дистальных отделах нижних конечностей. Единичные петехиальные высыпания на коже, не причиняющие беспокойства пациенту, при наличии четких диагностических критериев ИЭ не требуют от врача каких-то специальных действий в дополнение к антибактериальной терапии ИЭ и кардиохирургическому лечению по показаниям. При распространенном и сливном характере кожных высыпаний, наличии пурпуры, необычных кожных элементов у пациентов с ИЭ необходима дифференциальная диагностика, оценка висцеральных поражений, особенно нефропатии, риска эмболий и неврологических осложнений, а у ПИН следует исключить криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хроническим вирусным гепатитом С.

3. КВ при ИЭ может встречаться при любой локализации клапанного поражения, у лиц любого возраста и пола, при любых клинических ситуациях, индуцирующих возникновение ИЭ, хотя чаще в молодом возрасте, у мужчин и у ПИН.

4. Наличие распространенных кожных высыпаний и ассоциация с нефропатией и неврологическими осложнениями у пациентов с ИЭ сопряжено с более высоким риском летального исхода.

5. Неверная интерпретация КВ при ИЭ в качестве самостоятельного заболевания из группы системных васкулитов может оказать негативное влияние на тактику ведения пациентов, когда вместо антибиотиков будет

назначена иммуносупрессивная терапия. Однако в отдельных случаях распространенного поражения кожи, а также тяжелого поражения почек, ассоциированного с КВ при ИЭ, в терапию таких пациентов требуется включение иммуносупрессивных препаратов наряду с лечением основного заболевания. Такое решение всегда является непростым и должно быть принято мультидисциплинарной командой с включением при необходимости в ее состав ревматолога, дерматолога, нефролога и т. п.

### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

### Декларация и 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. Демин АА, Кобалава ЖД, Скопин ИИ, Тюрин ВП, Бойцов СА, Голухова ЕЗ, и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. [Demin AA, Kobalava ZhD, Skopin II, Tyurin PV, Boytsov SA, Golukhova EZ, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5233
2. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, Bonaros N, Brida M, Brida M, et al. 2023 ESC guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023;44(39):3948-4042. doi: 10.1093/eurheartj/ehad193
3. Белов БС, Тарасова ГМ, Муравьева НВ. Курация больных инфекционным эндокардитом на современном этапе. Часть I. Клиническая картина, диагностика, дифференциальная диагностика. *Современная ревматология*. 2024;18(3):7-13. [Belov BS, Tarasova GM, Muravyova NV. Management of patients with infective endocarditis: Current state-of-art. Part I: clinical picture, diagnosis, differential diagnosis. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):7-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-7-13
4. Пономарева ЕЮ, Ребров АП. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2012;6(50):29-32. [Ponomareva EYu, Rebrov AP. Infective endocarditis in a rheumatologist's practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):29-32 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1289
5. Tous-Romero F, Delgado-Márquez AM, Gargallo-Moneva V, Zarco-Olivo C. Cutaneous vasculitis: A presentation with endocarditis to keep in mind. *An Bras Dermatol*. 2017;92(4):594-595. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176317
6. Gadela NV, Drekolias D, Rizkallah A, Jacob J. Infective endocarditis: A rare trigger of immunoglobulin A vasculitis in an adult. *Cureus*. 2020;12(8):e9892. doi: 10.7759/cureus.9892
7. Sangolli PM, Lakshmi DV. Vasculitis: A checklist to approach and treatment update for dermatologists. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(6):617-626. doi: 10.4103/idoj.IDOJ\_248\_18
8. Мазуров ВИ (ред.). Клиническая ревматология: руководство для врачей; 3-е изд., перераб. и доп. М.:Е-ното;2021. [Mazurov VI (ed.). *Clinical rheumatology: Manual for physicians*; 3rd ed., revised and enlarged. Moscow:E-noto;2021 (In Russ.)].
9. Parums DV. A review of IgA vasculitis (Henoch — Schönlein purpura): Past, present, and future. *Med Sci Monit*. 2024;30:e943912. doi: 10.12659/MSM.943912
10. Loricera J, Blanco R, Hernández JL, Calvo-Río V, Ortiz-Sanjuán F, Mata C, et al. Cutaneous vasculitis associated with severe bacterial infections. A study of 27 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2 Suppl 89):S36-S43.
11. Bhuiya T, Skavla B, Gandhi H, Makaryus JN, Steinberg B. A diagnosis of endocarditis in a patient with suspected vasculitis. *CASE (Phila)*. 2023;7(9):346-348. doi: 10.1016/j.case.2023.05.002
12. Wang JX, Perkins S, Totonchy M, Stamey C, Levy LL, Imaeda S, et al. Endocarditis-associated IgA vasculitis: Two subtle presentations of endocarditis caused by *Candida parapsilosis* and *Cardiobacterium hominis*. *JAAD Case Rep*. 2020;6(3):243-246. doi: 10.1016/j.jdc.2020.01.009
13. Park H, Lee M, Jeong JS. A case of vasculitis triggered by infective endocarditis in a patient undergoing maintenance hemodialysis: A case report. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):13. doi: 10.1186/s12882-021-02647-w
14. Spindel J, Parikh I, Terry M, Cavallazzi R. Leucocytoclastic vasculitis due to acute bacterial endocarditis resolves with antibiotics. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e239961. doi: 10.1136/bcr-2020-239961
15. Ai S, Ma G, Liu J, Bai X, Hu R, Fan X, et al. Infective endocarditis-associated purpura and glomerulonephritis mimicking IgA vasculitis: A diagnostic pitfall. *Am J Med*. 2021;134(12):1539-1545.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.033
16. Josephson L, Cornea V, Stoner BJ, El-Dalati S. Cryoglobulinemic vasculitis in two patients with infective endocarditis: A case series. *Ther Adv Infect Dis*. 2022;9:20499361221113464. doi: 10.1177/20499361221113464
17. Geirsson A, Schranz A, Jawitz O, Mori M, Feng L, Zwischenberger BA, et al. The evolving burden of drug use associated infective endocarditis in the United States. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(4):1185-1192. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2020.03.089

Пономарева Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6187-7525>

Никитина Н.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0313-1191>



# Факторы, определяющие хронизацию боли в плече при травматическом повреждении сухожилий ротаторов

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:** Нестеренко  
Вадим Андреевич,  
swimguy91@mail.ru  
**Contacts:**  
Vadim Nesterenko,  
swimguy91@mail.ru

Поступила 05.09.2025  
Принята 11.11.2025

В.А. Нестеренко, А.Е. Каратеев, М.А. Макаров, Е.Ю. Полищук

Хроническая боль в плече (ХБП) — распространенная патология скелетно-мышечной системы, вызывающая страдание, значительное снижение трудоспособности и качества жизни. Одной из ведущих причин развития ХБП является травматическое поражение сухожилий мышц-ротаторов плеча. Выявление факторов, способствующих хронизации боли при данной патологии, имеет большое значение для медицинской практики.

**Цель исследования** — определить факторы, связанные с развитием хронической боли в плече после травмы области плечевого сустава.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 202 пациента с болью в плече (51,5% женщин; средний возраст —  $50,5 \pm 14,7$  года) продолжительностью до 3 мес., наблюдавшихся в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: Синдром сдавления ротаторов плеча. Все пациенты имели в анамнезе (в течение последних 6 мес.) травму области плечевого сустава. Исходно интенсивность боли составляла в среднем  $5,82 \pm 1,51$  по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10). Функциональные нарушения оценивались по индексам ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) и CSS (Constant — Murley Score), средние значения которых составляли  $52,2 \pm 14,8$  и  $53,5 \pm 16,6$  соответственно. Субклиническую депрессию и тревогу ( $\geq 8$  по опроснику Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)) имели 7,9% и 8,4%, признаки центральной сенситизации (ЦС; счет  $\geq 40$  по опроснику CSI-A (Central Sensitisation Inventory Part A)) — 11,9% больных. Наличие ХБП определялось в случае сохранения боли при движении в плечевом суставе  $\geq 4$  по ЧРШ при осмотре через 3–6 мес. после курса лечения.

**Результаты.** 81,1% больных получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 18,5% — локальную инъекционную терапию глюкокортикоидами (ГК), 9,9% — гиалуроновой кислотой (ГЛК), 5,4% — обогащенной тромбоцитами плазмой крови (ОТП); также проводились физиотерапия и лечебная физкультура. При повторном визите ХБП была зафиксирована у 27,2% пациентов. На развитие ХБП не влияли пол, возраст, индекс массы тела пациентов и тревога по HADS. С ХБП ассоциировались такие факторы, как исходно сильная боль ( $> 7$  по ЧРШ; отношение шансов (ОШ) — 2,869; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,496–5,503;  $p=0,002$ ), ASES  $\leq 50$  (ОШ=5,525; 95% ДИ: 2,801–10,899;  $p<0,001$ ), CSS  $\leq 70$  (ОШ=6,235; 95% ДИ: 1,434–27,135;  $p=0,006$ ), депрессия (HADS  $\geq 8$ ; ОШ=2,957; 95% ДИ: 1,051–8,520;  $p=0,042$ ), ЦС (CSI  $\geq 40$ ; ОШ=2,577; 95% ДИ: 1,077–6,164;  $p=0,048$ ). Частоту развития ХБП статистически значимо снижала локальная инъекционная терапия ГЛК (ОШ=0,270; 95% ДИ: 0,061–0,925;  $p=0,048$ ). Прием НПВП, локальная инъекционная терапия ГК и ОТП не снижали риск развития ХБП.

**Заключение.** Исходно сильная боль и выраженные нарушения функции плечевого сустава (согласно оценкам по ЧРШ, ASES и CSS), признаки депрессии и ЦС ассоциируются с хронизацией боли после травм вращательной манжеты плеча. Локальная инъекционная терапия ГЛК способна снижать вероятность развития ХБП.

**Ключевые слова:** плечевой сустав, хроническая боль, остеоартрит, вращательная манжета плеча  
**Для цитирования:** Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Макаров МА, Полищук ЕЮ. Факторы, определяющие хронизацию боли в плече при травматическом повреждении сухожилий ротаторов. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):642–647.

## FACTORS DETERMINING THE CHRONICITY OF SHOULDER PAIN IN CASE OF TRAUMATIC INJURY TO THE ROTATOR TENDONS

Vadim A. Nesterenko, Andrey E. Karateev, Maxim A. Makarov, Elena Yu. Polishchuk

Chronic shoulder pain (CSP) is a common pathology of the musculoskeletal system that causes suffering, a significant decrease in working ability and quality of life. One of the leading causes of CSP is traumatic injury to the tendons of the rotator muscles of the shoulder. The identification of factors contributing to the chronic pain in this pathology is of great importance for medical practice.

**The purpose** of the study: to determine the factors associated with the development of chronic shoulder pain after injury to the shoulder joint.

**Material and methods.** The study involved 202 patients with shoulder pain (51.5% of women; average age —  $50.5 \pm 14.7$  years) lasting up to 3 months, who were observed in the clinic of V.A. Nasonova Research Institute with a diagnosis of shoulder rotator compression syndrome. All patients had a history (within the last 6 months) of injury to the shoulder joint. Initially, the pain intensity averaged  $5.82 \pm 1.51$  on a numerical rating scale (NRS 0–10). Functional disorders were assessed according to the ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) and CSS (Constant — Murley Score) indices, the average values of which were  $52.2 \pm 14.8$  and  $53.5 \pm 16.6$ , respectively. Subclinical depression and anxiety ( $\geq 8$  according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) were 7.9% and 8.4%, signs of central sensitization (CS; score  $\geq 40$  according to the CSI-A (Central Sensitization Inventory Part A) questionnaire) — 11.9% of patients. The presence of CSP was determined in the case of persistent pain during movement in the shoulder joint  $\geq 4$  NRS on examination after 3–6 months, after the course of treatment.

**Results.** 81.1% of patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 18.5% received local injection therapy with glucocorticoids (GK), 9.9% with hyaluronic acid (HA), 5.4% with platelet-rich blood plasma (PRP); physiotherapy and physical therapy were also performed. At the second visit, CSP was detected in 27.2% of patients. The development of CSP was not affected by the gender, age, body mass index of patients and anxiety according

to HADS. Factors associated with CSP included initial severe pain ( $>7$  NRS; odds ratio (OR) – 2.869; 95% confidence interval (95% CI): 1.496–5.503;  $p=0.002$ ), ASES $\leq 50$  (OR=5.525; 95% CI: 2.801–10.899;  $p<0.001$ ), CSS $\leq 70$  (OR=6.235; 95% CI: 1.434–27.135;  $p=0.006$ ), depression (HADS $\geq 8$ ; OR=2.957; 95% CI: 1.051–8.520;  $p=0.042$ ), CS (CSI $\geq 40$ ; OR=2.577; 95% CI: 1.077–6.164;  $p=0.048$ ). The incidence of CSR was significantly reduced by local injection therapy with HA (OR=0.270; 95% CI: 0.061–0.925;  $p=0.048$ ). Taking NSAIDs, local injection therapy with GK and PRP did not reduce the risk of developing CSP.

**Key words:** shoulder joint, chronic pain, osteoarthritis, rotator cuff

**For citation:** Nesterenko VA, Karateev AE, Makarov MA, Polishchuk EYu. Factors determining the chronicity of shoulder pain in case of traumatic injury to the rotator tendons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):642–647 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-642-647

Хроническая боль в плече (ХБП) — одна из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью, ограничения трудоспособности и снижения качества жизни социально активных взрослых людей [1, 2]. По данным серии популяционных исследований, выполненных в разных странах, ХБП отмечается с частотой от 7 до 25% [3–6]. Эта патология занимает третье место по распространенности среди всех локализаций скелетно-мышечной боли, уступая лишь неспецифической боли в спине (НБС) и боли в области коленного сустава (КС) [1, 2]. В недавно опубликованном Маастрихтском исследовании хроническая мышечно-скелетная боль была зафиксирована у 29% из 8618 жителей 40–75 лет, при этом 65% приходилось на патологию области шеи, груди и плеча [7].

Пусковым механизмом развития ХБП является травматическое повреждение области плечевого сустава (ПС) — прежде всего сухожилий мышц-ротаторов (надостной, подостной, подлопаточной и малой круглой), а также длинной головки двуглавой мышцы плеча. В большинстве случаев речь идет о синдроме сдавления ротатора плеча (ССРП, или импичмент-синдром) [1, 8]. При ССРП механизм травмы определяется компрессией сухожилия между клювовидно-акромиальной связкой, акромионом и бугорком плечевой кости при отведении плеча. Частичный разрыв сухожилия приводит к острому воспалению, сопровождающемуся активацией резидентных макрофагов и других иммунокомпетентных клеток, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и др., медиаторов воспаления, включая простагландин E2, лейкотриен B4 и фактор роста нервов, матриксных металлопротеиназ 1, 3, 13, что определяет дополнительный механизм гибели тенонитов и разрушения структурированного матрикса сухожилия. Неадаптивная репарация с участием факторов роста — сосудисто-эндотелиального, трансформирующего, инсулиноподобного и фибробластов — приводит к развитию дегенеративных процессов — неоангиогенезу и фиброзу, который сопровождается серьезным изменением клеточной и трехмерной биомеханической структуры сухожилия («ангиофиброэластическая гиперплазия») [9–11].

Хронизация боли при данной патологии зависит как от тяжести первичного повреждения и эффективности проводимой терапии (в частности, от адекватного хирургического лечения при наличии соответствующих показаний), так и от ряда сопутствующих факторов, определяющих хронизацию воспаления, нарушение биомеханики и неадекватную реакцию макроорганизма на перенесенную травму [12, 13]. К последней относятся дисфункция ноцицептивной системы с развитием центральной сенситизации (ЦС) и психоэмоциональные нарушения (депрессия, тревога, катастрофизация боли).

Роль ЦС в развитии ХБС была показана в нескольких систематических обзорах [14–16]. Так, J. Martinez-Calderon и соавт. [16], которые обобщили результаты 27 исследований ( $n=11176$ ), отмечают взаимосвязь выраженности ХБП и функциональных нарушений с рядом психологических проблем, таких как эмоциональный дистресс, наличие депрессии и тревоги, катастрофизации.

Хотя оценка факторов риска ХБП может иметь принципиальное значение для выделения групп пациентов, нуждающихся в динамическом контроле, а также для выбора тактики лечения при патологии ПС, в нашей стране практически не проводились исследования, в которых изучался данный вопрос.

**Цель исследования** — определить факторы, связанные с развитием хронической боли в плече после травмы области плечевого сустава.

## Материал и методы

Было проведено наблюдательное неинтервенционное исследование, в ходе которого оценивались результаты лечения и факторы, связанные с развитием хронической боли, у 202 пациентов, обратившихся в клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с жалобами на боли в области ПС. Участники настоящей работы соответствовали следующим критериям включения:

1. Диагноз ССРП, установленный на основании наличия соответствующей клинической картины — боли в области ПС, возникающей при отведении плеча на уровне 70–120° дуги Дауборна; положительного теста Нира; изменений (отек, частичный разрыв) сухожилий ротаторов плеча по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

2. В анамнезе — травма соответствующей верхней конечности ( $\leq 6$  мес. до момента включения в исследование).

3. Умеренно выраженная/выраженная боль в области ПС при движении ( $\geq 4$  по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ 0–10)) на протяжении не более 3 мес.

Критериями исключения были: перелом костей верхней конечности; ранее подтвержденный диагноз другого ревматического заболевания (включая остеоартрит плечевого сустава, адгезивный капсулит и фибромиалгию); тяжелая функциональная недостаточность или коморбидная патология, препятствующая плановому визиту к врачу.

В исследуемую группу входило примерно равное число мужчин и женщин средней и старшей возрастной группы, механизм травмы у которых в половине случаев (48,6%) был связан с резким движением или поднятием тяжести, имеющих умеренную/выраженную боль при движении в области ПС и выраженные функциональные нарушения пораженной конечности. Примерно у 10% больных отмечались психоэмоциональные нарушения и признаки ЦС (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Параметры	Значения	
Пол: женщины/мужчины, <i>n</i> (%)	104 (51,5)/98 (48,5)	
Возраст (годы), <i>M</i> ± <i>σ</i>	50,5±14,7	
ИМТ (кг/м²), <i>M</i> ± <i>σ</i>	25,7±4,4	
Механизм травмы, %	резкое движение	32,3
	поднятие тяжести	16,3
	падение на плечо	4,0
	падение на прямую руку	1,0
	падение на согнутую руку	2,5
	не известен	43,9
Боль при движении (ЧРШ), <i>M</i> ± <i>σ</i>	5,82±1,51	
Боль в покое (ЧРШ), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	
Боль ночью (ЧРШ), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	
Нарушение функции (ЧРШ), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	
Утомляемость (ЧРШ), <i>Me</i> [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 4]	
ASES, <i>M</i> ± <i>σ</i>	52,2±14,8	
CSS, <i>M</i> ± <i>σ</i>	53,5±16,6	
HADSd≥8, <i>n</i> (%)	16 (7,9)	
HADSa≥8, <i>n</i> (%)	17 (8,4)	
CSI≥40, <i>n</i> (%)	24 (11,9)	

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ASES – American Shoulder and Elbow Surgeons; CSS – Constant-Murley Score; HADSd – оценка депрессии (depression) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); HADSa – оценка тревоги (anxiety) по HADS; CSI – Central Sensitisation Inventory

Всем пациентам была назначена терапия в соответствии с практикой, принятой для лечения ССРП в ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой (рекомендаций по лечению данной патологии нет): нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП); локальная инъекционная терапия (ЛИТ) глюкокортикоидами (ГК), препаратами гиалуроновой кислоты (ГлК) или обогащенной тромбоцитами плазмой (ОТП); физиотерапевтические процедуры (ФТП); лечебная физкультура (ЛФК). Назначение и выбор ЛИТ зависели от выраженности боли, характера повреждения сухожилий, возраста пациентов и их коморбидной патологии.

В ходе исследования оценивались выраженность боли в области ПС при движении, в покое и ночью, нарушение функции, утомляемость (по ЧРШ 0–10), функциональный статус верхней конечности (по индексам ASES (American Shoulder and Elbow Surgeons) и CSS (Constant-Murley Score)), наличие признаков депрессии и тревоги (по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale)), признаков ЦС (по опроснику CSI (Central Sensitisation Inventory)) на момент первого визита и через 3–6 мес. после курса лечения.

Наличие ХБП регистрировалось на повторном визите в случае сохранения боли в плечевом суставе при движении ≥4 по ЧРШ в течение большинства дней на протяжении не менее 3 мес. до текущего осмотра.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Для количественных пере-

менных проводилось исследование на соответствие закону нормального распределения. Количественные переменные были описаны как средние значения со стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), в случае распределения, отличающегося от нормального, – в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При оценке полученных результатов применялись следующие методы статистического анализа: расчет отношения шансов (ОШ) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ) и определение  $\chi^2$ -критерия Пирсона при анализе таблиц сопряженности для качественных параметров, непарного t-критерия Стьюдента для сравнения числовых значений в независимых выборках. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Выполнение настоящей работы было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 09 от 10.04.2025).

## Результаты

В исследуемой группе проводилась следующая терапия: НПВП были назначены 180 (81,1%) пациентам, преимущественно нимесулид (25,7%), мелоксикам (24,8%), диклофенак (16,3%), эторикоксиб (14,7%) и целекоксиб (8,4%). 41 (18,5%) пациенту проводилась ЛИТ ГК, 22 (9,9%) – ЛИТ ГлК, 12 (5,4%) – ЛИТ ОТП. Всем пациентам было рекомендовано проведение ФТП и ЛФК.

При повторном визите ХБП была зафиксирована у 55 (27,2%) пациентов. В сравнении с лицами без признаков ХБП (снижение боли при движении в ПС до уровня <4 по ЧРШ); у пациентов с ХБП отмечалась более интенсивная боль при движении ( $p < 0,001$ ), в покое ( $p < 0,001$ ) и ночью ( $p < 0,001$ ), а также более выраженные функциональные нарушения по ЧРШ ( $p < 0,001$ ). Различий по утомляемости в исследуемых группах выявлено не было ( $p = 0,359$ ) (рис. 1).

У пациентов с ХБП также отмечались более выраженные, чем при отсутствии ХБП, функциональные нарушения по ASES ( $54,53 \pm 17,72$  и  $92,02 \pm 9,26$  соответственно;  $p = 0,0022$ ) и CSS ( $55,95 \pm 15,58$  и  $78,71 \pm 13,15$  соответственно;  $p = 0,007$ ).

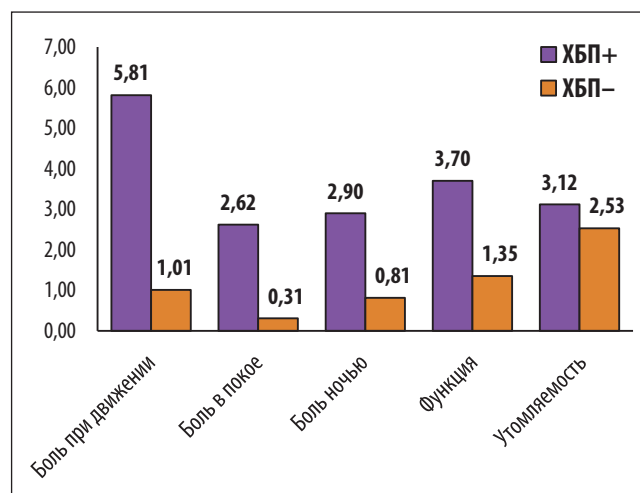


Рис. 1. Оценка клинических проявлений по числовой рейтинговой шкале у пациентов с хронической болью в плече (ХБП+) и без нее (ХБП-)



Была проведена оценка вероятности развития ХБП в зависимости от таких факторов, как пол, избыточный вес (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), пожилой возраст ( $\geq 65$  лет), исходно сильная боль ( $\geq 7$  по ЧРШ), исходно неудовлетворительная оценка по ASES ( $\leq 50$  баллов) и CSS ( $\leq 69$  баллов), субклиническая/клиническая депрессия и тревога (HADS $\geq 8$ ), признаки ЦС (счет по CSI $\geq 40$ ). Была обнаружена взаимосвязь ХБП с исходной сильной болью, неудовлетворительной оценкой по ASES и CSS, наличием признаков депрессии и ЦС (табл. 2).

Оценка влияния проводимого лечения на риск развития ХБП показала, что применение ЛИТ ГлК его статистически значимо снижает. Прием НПВП на него не влиял; при использовании ЛИТ ОТП отмечалась тенденция к снижению вероятности формирования ХБП. Применение ЛИТ ГК четко ассоциировалось с повышением риска развития ХБП (табл. 3).

### Обсуждение

Согласно полученным данным, ХБП развивается или сохраняется, несмотря на проводимое лечение, больше чем у каждого четвертого пациента с посттравматическим поражением мышц-ротаторов плеча. Полученные нами результаты подтверждаются серией клинических исследований, демонстрирующих сложность эффективного контроля ХБП. Например, в работе С.М. Alvarez и соавт. [17] проводилось сравнение эффекта субакромиального введения ксилокаина и бетаметазона у 58 пациентов с ХБП, связанной с ССРП. По динамике индекса WORC (Western Ontario Rotator Cuff) число пациентов с плохим и неудовлетворительным результатом через 6 мес. составило 21,4% и 43,3% соответственно. В исследование G. Merolla и соавт. [18] были включены 48 пациентов с ССРП, испытывающих боль в течение не менее 4 мес. Боль (по ЧРШ) на фоне ЛИТ ГлК и ФТЛ через 12 нед. снизилась с  $8,02 \pm 1,03$  до  $4,76 \pm 1,11$  и с  $7,94 \pm 1,01$  до  $6,60 \pm 1,14$  соответственно. Можно видеть, что терапия ГлК обеспечила статистически значимое улучшение, но при этом уровень ХБП после 3 мес. наблюдения все равно оставался умеренным или высоким. В работе М.В. Jørgensen и соавт. [19] изучался эффект координаторного тренинга и когнитивно-поведенческой терапии у 294 женщин-уборщиц, испытывающих боли в шее, плече и поясничном отделе. В течение года наблюдения на фоне проводимой терапии число пациентов с ХБП практически не изменилось, составив 27–33% до и 23–29% после лечения соответственно. По мнению М. Vogel и соавт. [20], опубликовавших обзор с характерным названием «Несчастливые плечо...», посвященный факторам риска развития ХБП, консервативная терапия при ССРП неэффективна в 30% случаев, что в итоге требует хирургического вмешательства.

Наше исследование показало, что развитие ХБП было статистически значимо взаимосвязано с исходно сильной болью и неудовлетворительной оценкой состояния ПС по ASES и CSS. Этот факт может иметь следующие объяснения. Во-первых, интенсивная боль и выраженное нарушение функции после травмы могут отражать серьезное структурное повреждение сухожилий мышц-ротаторов плеча и окружающих тканей, при котором невозможно их полноценное восстановление. Персистирующее воспаление, дегенеративные изменения и нарушения биомеханики станут в этом случае причиной хронизации боли [21–23].

**Таблица 2.** Факторы, влияющие на развитие хронической боли в плече

Параметры	ОШ	95% ДИ	p
Женский пол	0,835	0,620–1,125	0,255
ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup>	1,402	0,589–3,340	0,488
Возраст $\geq 65$ лет	1,586	0,742–3,393	0,229
Исходно боль $\geq 7$ ЧРШ	2,869	1,496–5,503	0,002
ASES $\leq 50$	5,525	2,801–10,899	<0,001
CSS $\leq 70$	6,235	1,434–27,135	0,006
HADSd $\geq 8$	2,957	1,051–8,520	0,042
HADSa $\geq 8$	1,514	0,531–4,313	0,409
CSI $\geq 40$	2,577	1,077–6,164	0,048

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала; ASES – American Shoulder and Elbow Surgeons; CSS – Constant-Murley Score; HADSd – оценка депрессии (depression) по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale); HADSa – оценка тревоги (anxiety) по HADS; CSI – Central Sensitisation Inventory

**Таблица 3.** Вероятность развития хронической боли в плече в зависимости от проводимой терапии

Препараты	ОШ	95% ДИ	p
НПВП	0,703	0,311–1,588	0,439
ЛИТ ГК	3,277	1,562–8,878	<0,001
ЛИТ ГлК	0,270	0,061–0,925	0,048
ЛИТ ОТП	0,253	0,065–0,985	0,056

**Примечание:** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЛИТ – локальная инъекционная терапия; ГК – глюкокортикоиды; ГлК – гиалуроновая кислота; ОТП – обогащенная тромбоцитами плазма

Так, в работе S.K. Mehta и соавт. [24], наблюдавших 354 пациента с ССРП, была отмечена более высокая частота развития ХБП при разрывах сухожилий ротаторов в сравнении с их менее выраженным повреждением – 67% и 45% соответственно ( $p=0,004$ ). Во-вторых, сильная боль может отражать исходное наличие ряда предикторов ее хронизации – например, индивидуальных особенностей соматосенсорной системы (генетических, связанных с предшествующими травмами или коморбидной патологией), способствующих развитию дисфункции ноцицептивной системы и ЦС [20, 25].

Полученные нами данные подтверждает недавно опубликованный систематический обзор J.M. López-Millán и соавт. [25], которые провели анализ 29 исследований, оценивающих результаты операций на ПС. Было показано, что исходно сильная боль, нарушение функции (в т. ч. по ASES и CSS) и необходимость использования опиоидов (как маркер сильной боли) в предоперационном периоде ассоциировались с более выраженной послеоперационной болью и нарушениями функции.

В нашем исследовании была отмечена роль депрессии и ЦС как факторов, которые были статистически значимо ассоциированы с ХБП. Этот результат подтверждают многочисленные работы зарубежных ученых, показавших принципиальную роль психосоциальных аспектов в хронизации боли в плече [14–16]. Так, в упомянутой выше работе М. Vogel и соавт. [20], которые провели обзор 48 публикаций по данной теме, депрессия, тревога и катастрофизация боли определены как центральные факторы риска ХБП.

Роль психологических аспектов в хронизации боли в плече подтверждает исследование R. Chester и соавт. [26], которые оценили результаты ФТЛ у 1030 пациентов с данной патологией через 6 нед. и 6 мес. С лучшими результатами лечения ассоциировались такие параметры, как ожидание «полного выздоровления» и более высокая «самоэффективность» («self-efficacy») в отношении боли. Как и в нашей работе, терапия обеспечивала более значимый результат при менее выраженной исходной боли и инвалидизации. Недавно L. McKenna и соавт. [27] представили данные о влиянии ЦС (наличие которой оценивалось с помощью опросника CSI) на развитие ХБП у 249 пациентов. Была показана прямая корреляция между уровнем ЦС и степенью функциональных нарушений плеча. По данным R. Peng и соавт. [28], которые обследовали 404 больных с ССРП, признаки ЦС по опроснику CSI были выявлены у 39,4% из них. Наличие ЦС ассоциировалось с сохранением симптомов в течение более 6 мес. (ОШ=3,07; 95% ДИ: 2,00–4,69;  $p<0,001$ ).

Мы получили неоднозначные результаты при оценке влияния терапии на развитие ХБП. Так, применение НПВП не влияло на ее формирование, а ЛИТ ГК ассоциировалась с более высокой ее частотой. В то же время ЛИТ ГЛК ассоциировалась с более низкой частотой ХБП; аналогичная тенденция (статистически не значимая в связи с небольшим числом наблюдений) отмечалась при использовании ОТП.

Увеличение частоты ХБП при использовании ЛИТ ГК может объясняться тем, что данный метод терапии в основном применяется у пациентов с выраженной болью — которая, как было отмечено выше, является одним из факторов хронизации данной патологии. Кроме того, ГК обеспечивают быстрый, но кратковременный эффект и не влияют на отдаленный результат [29]. Это подтверждает метаанализ 20 исследований ЛИТ ГК при тендопатии плечевого и локтевого суставов, проведенный S. Gaojoux-Viala и соавт. [30]. Было показано, что после инъекции ГК хороший результат сохранялся в течение примерно 8 нед. — размер эффекта в отношении снижения боли к этому времени составил 1,30 (95% ДИ: 0,55–2,04). Однако к 12-й неделе эффект «терялся» — размер эффекта составил –0,38 (95% ДИ: –0,85–0,08).

Литературные данные по эффективности ГЛК при ССРП носят спорный характер. Так, в работе F. Yang и соавт. [31], представляющей метаанализ 14 исследований эффективности различных методов терапии ХБП ( $n=862$ ), наилучший результат был показан для ударно-волновой терапии (УВТ) в сочетании с ФТЛ. При этом использование ЛИТ ГК и ГЛК не обеспечивало статистически значимого уменьшения боли и улучшения функции. Недавно M.E. Gracitelli и соавт. [32] были опубликованы данные 12-месячного исследования эффективности ЛИТ ГЛК у 41 пациента с ХБП, вызванной повреждением и тендинитом сухожилий мышц-

ротаторов. Через 12 мес. отмечалось значимое, однако неполное улучшение: боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) снизилась с  $6,3\pm 1,9$  до  $4,3\pm 3,0$  см ( $p<0,001$ ); значение ASES повысилось с  $45,5\pm 17,2$  до  $63,4\pm 25,1$  ( $p<0,001$ ). Результаты терапии при наблюдении через 6 мес. были несколько лучше. Близкие данные были получены в работах H. Esmaily и соавт. [33], оценивших результаты применения ГЛК с высоким и низким молекулярным весом у 79 пациентов, и R. Pellegrino и соавт. [34], изучавших эффективность комбинированной терапии (ЛИТ ГЛК и УВТ) у 40 пациентов с тендопатией ПС.

Терапевтический потенциал ОТП при ХБП подтверждает недавно опубликованный C. Desouza и V. Shetty [35] метаанализ 12 исследований ( $n=762$ ), оценивающих результаты использования данного метода при частичном разрыве сухожилий мышц-ротаторов. Стандартизованная разность средних при наблюдении в течение 3 и 6 мес. после курса ОТП составила, в отличие от контроля, –1,78 (95% ДИ: –3,03÷–0,52;  $p=0,005$ ) и –2,26 (95% ДИ: –3,77÷–0,76;  $p=0,003$ ) соответственно.

Таким образом, хронизация боли при посттравматическом ССРП отмечается у 27,2% пациентов. Риск развития ХБП выше у пациентов с выраженной болью и серьезными функциональными нарушениями, а также признаками ЦС и психоэмоциональных нарушений. Оценка этих параметров представляется важным инструментом для выделения группы пациентов с высокой вероятностью хронизации патологии ПС и должна войти в повседневную врачебную практику. Данный контингент больных требует тщательно динамического наблюдения и более активной терапии.

*Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования на выполнение государственного задания по теме «Персонализированная программа предупреждения развития ревматологической и ортопедической патологии после травм и хирургических операций, основанная на анализе генетических и молекулярно-генетических предикторов и использовании клеточных и интервенционных методов терапии» (номер государственного задания № 125020251431-0).*

#### 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. Нестеренко ВА, Каратеев АЕ, Архипов СВ, Макаров МА, Макаров СА, Бялик ЕИ, и др. Варианты импинджмент-синдрома области плечевого сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):120–128 [Nesterenko VA, Karateev AE, Arkhipov SV, Makarov MA, Makarov SA, Bialik EI, et al. Variants of impingement syndrome of the shoulder joint. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):120–128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-120-128
2. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; Nacey N, Fox MG, Blankenbaker DG, Chen D, Frick MA, et al. ACR appropriateness criteria® chronic shoulder pain: 2022 update. *J Am Coll Radiol*. 2023;20(5S):S49–S69. doi: 10.1016/j.jacr.2023.02.017
3. Crookes T, Wall C, Byrnes J, Johnson T, Gill D. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract*. 2023;52(11):753–758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790
4. Tekavec E, Jöud A, Rittner R, Mikoczy Z, Nordander C, et al. Population-based consultation patterns in patients with shoulder pain diagnoses. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:238. doi: 10.1186/1471-2474-13-238
5. van Rijn RM, Huisstede BM, Koes BW, Burdorf A. Associations between work-related factors and specific disorders of the shoulder — A systematic review of the literature. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(3):189–201. doi: 10.5271/sjweh.2895
6. Ahacic K, Kåreholt I. Prevalence of musculoskeletal pain in the general Swedish population from 1968 to 2002: Age,

- period, and cohort patterns. *Pain*. 2010;151(1):206–214. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.011
7. Truijien SPM, Boonen A, van der Kallen CJH, Koster A, van Onna M. Musculoskeletal pain in an ageing population: A cross-sectional analysis of the Maastricht study. *Rheumatol Int*. 2025;45(9):200. doi: 10.1007/s00296-025-05961-w
  8. Expert Panel on Musculoskeletal Imaging; Laur O, Ha AS, Bartolotta RJ, Avery R, Bateni CP, et al. ACR appropriateness criteria® acute shoulder pain: 2024 update. *J Am Coll Radiol*. 2025;22(5S):S36–S47. doi: 10.1016/j.jacr.2025.02.015
  9. Chen RQ, Liu PJ, Li S, He HP, Li DM, Yuan GX, et al. Healing of tendon-related diseases: Insights from macrophage regulation. *Mil Med Res*. 2025;12(1):45. doi: 10.1186/s40779-025-00635-x
  10. Bazancir Z, Firat T. A potential factor in the pathophysiology of lateral epicondylitis: The long sarcomere length of the extensor carpi radialis brevis muscle and implications for physiotherapy. *Med Hypotheses*. 2019;130:109278. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109278
  11. Vasta S, Di Martino A, Zampogna B, Torre G, Papalia R, Denaro V. Role of VEGF, nitric oxide, and sympathetic neurotransmitters in the pathogenesis of tendinopathy: A review of the current evidences. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:186. doi: 10.3389/fnagi.2016.00186
  12. Agha O, Diaz A, Davies M, Kim HT, Liu X, Feeley BT. Rotator cuff tear degeneration and the role of fibro-adipogenic progenitors. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1490(1):13–28. doi: 10.1111/nyas.14437
  13. Coddling JL, Keener JD. Natural history of degenerative rotator cuff tears. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(1):77–85. doi: 10.1007/s12178-018-9461-8
  14. Noten S, Struyf F, Lluch E, D’Hoore M, Van Looveren E, Meeus M. Central pain processing in patients with shoulder pain: A review of the literature. *Pain Pract*. 2017;17(2):267–280. doi: 10.1111/papr.12502
  15. Sanchis MN, Lluch E, Nijs J, Struyf F, Kangasperko M. The role of central sensitization in shoulder pain: A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):710–716. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.11.002
  16. Martinez-Calderon J, Meeus M, Struyf F, Miguel Morales-Asencio J, Gijon-Nogueron G, Luque-Suarez A. The role of psychological factors in the perpetuation of pain intensity and disability in people with chronic shoulder pain: A systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(4):e020703. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020703
  17. Alvarez CM, Litchfield R, Jackowski D, Griffin S, Kirkley A. A prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing subacromial injection of betamethasone and xylocaine to xylocaine alone in chronic rotator cuff tendinosis. *Am J Sports Med*. 2005;33(2):255–262. doi: 10.1177/0363546504267345
  18. Merolla G, Bianchi P, Porcellini G. Ultrasound-guided subacromial injections of sodium hyaluronate for the management of rotator cuff tendinopathy: A prospective comparative study with rehabilitation therapy. *Musculoskelet Surg*. 2013;97(Suppl 1):49–56. doi: 10.1007/s12306-013-0259-y
  19. Jørgensen MB, Faber A, Hansen JV, Holtermann A, Søgaard K. Effects on musculoskeletal pain, work ability and sickness absence in a 1-year randomised controlled trial among cleaners. *BMC Public Health*. 2011;11:840. doi: 10.1186/1471-2458-11-840
  20. Vogel M, Binneböse M, Wallis H, Lohmann CH, Junne F, Berth A, et al. The unhappy shoulder: A conceptual review of the psychosomatics of shoulder pain. *J Clin Med*. 2022;11(18):5490. doi: 10.3390/jcm11185490
  21. Menendez ME, Lawler SM, Ring D, Jawa A. High pain intensity after total shoulder arthroplasty. *J Shoulder Elbow Surg*. 2018;27(12):2113–2119. doi: 10.1016/j.jse.2018.08.001
  22. Meislin RJ, Sperling JW, Stitik TP. Persistent shoulder pain: Epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2005;34(Suppl 12):5–9.
  23. Tashjian RZ. Epidemiology, natural history, and indications for treatment of rotator cuff tears. *Clin Sports Med*. 2012;31(4):589–604. doi: 10.1016/j.csm.2012.07.001
  24. Mehta SK, Teefey SA, Middleton W, Steger-May K, Sefko JA, Keener JD. Prevalence and risk factors for development of subscapularis and biceps pathology in shoulders with degenerative rotator cuff disease: A prospective cohort evaluation. *J Shoulder Elbow Surg*. 2020;29(3):451–458. doi: 10.1016/j.jse.2019.11.012
  25. López-Millán JM, Ruiz Iban MÁ, Díaz Heredia J, Roca Ruiz LJ. Preoperative management of patients with chronic moderate to severe shoulder pain to improve postoperative outcomes: A systematic review. *Pain Med*. 2025;26(6):299–320. doi: 10.1093/pm/pnaf023
  26. Chester R, Jerosch-Herold C, Lewis J, Shepstone L. Psychological factors are associated with the outcome of physiotherapy for people with shoulder pain: A multicentre longitudinal cohort study. *Br J Sports Med*. 2018;52(4):269–275. doi: 10.1136/bjsports-2016-096084
  27. McKenna L, Lowry T, Beales D. Increased central sensitivity is associated with greater shoulder disability in people with musculoskeletal shoulder symptoms: A cross-sectional study. *Musculoskelet Sci Pract*. 2025;78:103334. doi: 10.1016/j.msksp.2025.103334
  28. Peng R, Yang R, Ning N. Central sensitization syndrome in patients with rotator cuff tear: Prevalence and associated factors. *Postgrad Med*. 2023;135(6):593–600. doi: 10.1080/00325481.2023.2241343
  29. Benzon HT, Provenzano DA, Nagpal A, Souza D, Eckmann MS, Nelson AM, et al. Use and safety of corticosteroid injections in joints and musculoskeletal soft tissue: Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, the American Society of Interventional Pain Physicians, and the International Pain and Spine Intervention Society. *Reg Anesth Pain Med*. 2025 Mar 12:rapm-2024-105656. doi: 10.1136/rapm-2024-105656
  30. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L. Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1843–1849. doi: 10.1136/ard.2008.099572
  31. Yang F, Li X, Wang J, Gao Q, Pan M. Efficacy of different analgesic strategies combined with conventional physiotherapy program for treating chronic shoulder pain: A systematic review and network meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2024;19(1):544. doi: 10.1186/s13018-024-05037-8
  32. Gracitelli ME, Zanesco L, Checchia C, Assad I, Nunes Lino da Silva L, Assunção J, et al. Clinical outcomes of subacromial injections with hyaluronic acid for the treatment of tendinopathies and partial supraspinatus tears. *Cureus*. 2025;17(4):e82376. doi: 10.7759/cureus.82376
  33. Esmaily H, Mohebbi R, Rezasoltani Z, Kasaiyan S, Dadarkhah A, Mir M. Subacromial injections of low- or high-molecular-weight hyaluronate versus physical therapy for shoulder tendinopathy: A randomized triple-blind controlled trial. *Clin J Sport Med*. 2022;32(5):441–450. doi: 10.1097/JSM.0000000000000988
  34. Pellegrino R, Brindisino F, Barassi G, Sparvieri E, DI Iorio A, de Sire A, et al. Combined ultrasound guided peritendinous hyaluronic acid (500–730 Kda) injection with extracorporeal shock waves therapy vs. extracorporeal shock waves therapy-only in the treatment of shoulder pain due to rotator cuff tendinopathy. A randomized clinical trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2022;62(9):1211–1218. doi: 10.23736/S0022-4707.22.13924-1
  35. Desouza C, Shetty V. Effectiveness of platelet-rich plasma in partial-thickness rotator cuff tears: A systematic review. *J ISAKOS*. 2024;9(4):699–708. doi: 10.1016/j.jisako.2024.04.010

Нестеренко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Макаров М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5626-7404>

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>



# Случай поздней диагностики семейной средиземноморской лихорадки у компаунд-гетерозиготного пациента

Н.Л. Тов<sup>1</sup>, И.Н. Григорьева<sup>2</sup>, О.И. Доровская<sup>3</sup>, К.А. Брежнева<sup>3</sup>, Е.А. Мовчан<sup>1</sup>, Е.Н. Березикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России 630091, Российская Федерация, Новосибирск, Красный просп., 52  
<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1  
<sup>3</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» 630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Мемировича-Данченко, 130

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasny avenue, 52  
<sup>2</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630089, Russian Federation, Novosibirsk, Borisa Bogatкова str., 175/1  
<sup>3</sup>State Novosibirsk Regional Clinical Hospital 630087, Russian Federation, Novosibirsk, Nemirovicha-Danchenko str., 130

Представлено клиническое наблюдение случая семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ) у взрослого пациента армянской национальности. В данном случае диагноз был установлен только через 9 лет после появления клинической симптоматики и подтвержден генетическим тестированием, выявившем компаунд-гетерозиготность по гену *MEFV*. Назначение колхицина в дозе 1 мг/сут. полностью устранило клинические проявления заболевания. Наблюдение подтверждает необходимость осторожности в отношении развития ССЛ у представителей уязвимых этносов даже не в регионах их компактного проживания.

**Ключевые слова:** семейная средиземноморская лихорадка, ген *MEFV*, компаунд-гетерозиготность, колхицин  
**Для цитирования:** Тов НЛ, Григорьева ИН, Доровская ОИ, Брежнева КА, Мовчан ЕА, Березикова ЕН. Случай поздней диагностики семейной средиземноморской лихорадки у компаунд-гетерозиготного пациента. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(6):648–651.

## A CASE OF LATE DIAGNOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER IN A COMPOUND-HETEROZYGOUS PATIENT

Nikita L. Tov<sup>1</sup>, Irina N. Grigorieva<sup>2</sup>, Olga I. Dorovskaya<sup>3</sup>, Kristina A. Brezhneva<sup>3</sup>, Elena A. Movchan<sup>1</sup>, Ekaterina N. Berezikova<sup>1</sup>

A clinical case of familial Mediterranean fever (FMF) in an adult patient of Armenian nationality is presented. In this case, the diagnosis was established only 9 years after the onset of clinical symptoms and confirmed by genetic testing, which revealed compound heterozygosity for the *MEFV* gene. The administration of colchicine at a dose of 1 mg per day completely eliminated the clinical manifestations of the disease. Observation confirms the need for caution regarding the development of FMF in representatives of vulnerable ethnic groups, even not in the regions of their compact residence.

**Key words:** familial Mediterranean fever, *MEFV* gene, compound heterozygosity, colchicine  
**For citation:** Tov NL, Grigorieva IN, Dorovskaya OI, Brezhneva KA, Movchan EA, Berezikova EN. A case of late diagnosis of familial Mediterranean fever in a compound-heterozygous patient. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(6):648–651 (In Russ.).  
**doi:** 10.47360/1995-4484-2025-648-651

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ), известная также как «периодическая болезнь», – наследственное заболевание, характерное для ряда этнических групп, исторически проживавших на территории Средиземноморья и Ближнего Востока (турки, армяне, евреи-сефарды, арабы). Однако, учитывая этническое разнообразие и неоднородность расселения целевых групп, проблема ССЛ является актуальной и для России [1–3]. Несмотря на то, что ССЛ идентифицирована как самостоятельная нозологическая форма достаточно давно, только в 1997 г. был идентифицирован ген *MEFV* (Mediterranean fever) находящийся на коротком плече 16-й хромосомы, мутации в котором приводят к ее развитию [4]. Установлено более 300 мутаций гена *MEFV*, способных вызывать ССЛ.

ССЛ является наиболее частым моногенным аутовоспалительным заболеванием, с аутомно-рецессивным типом наследования, хотя некоторые пациенты с одной гетерозиготной мутацией могут иметь самостоятельный клинический фенотип; это же относится и к компаунд-гетерозиготам – индивидуумам, имеющим две различные мутации в аллелях [5, 6].

Патогенез ССЛ достаточно хорошо изучен: ген *MEFV* кодирует белок пирин (маренострин), играющий значительную роль во врожденном иммунитете; патогенные варианты гена *MEFV* приводят к продукции аномально активного пирина, отвечающего за сборку инфламмосомы, активирующей каспазу, результатом чего является гиперпродукция интерлейкина 1β [6–8]. Существуют убедительные доказательства того, что *Yersinia pestis*, возбудитель бубонной чумы, привела к положительному отбору ССЛ-ассоциированных *MEFV*-мутаций, так как они давали преимущество при выживании инфицированным людям [9].

К типичным проявлениям ССЛ относятся эпизоды лихорадки (до 39–40 °С и выше) длительностью до трех суток. Интервалы между атаками составляют 3–4 недели. В числе частых симптомов – асептический перитонит такой же длительности, боль в грудной клетке, моно- или олигоартрит; реже – рожеподобная эритема на стопах и голенях, энтезиты; лабораторные изменения – нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ),

Контакты: Тов  
Никита Львович,  
nikita.tov@gmail.com  
Contacts: Nikita Tov,  
nikita.tov@gmail

Поступила 08.10.2025  
Принята 11.11.2025

**Таблица 1.** Классификационные критерии семейной средиземноморской лихорадки *Eurofever/PRINTO* (модифицировано из [12])

<p><b>Наличие подтверждающего <i>MEFV</i> генотипа* и по крайней мере одного из следующих:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Продолжительность эпизодов 1–3 дня.</li> <li>2. Артрит.</li> <li>3. Боль в грудной клетке.</li> <li>4. Боли в животе.</li> </ol> <p><b>ИЛИ</b></p> <p><b>Наличие не подтверждающего <i>MEFV</i> генотипа** и по крайней мере двух из следующих:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Продолжительность эпизодов 1–3 дня.</li> <li>2. Артрит.</li> <li>3. Боль в грудной клетке.</li> <li>4. Боли в животе.</li> </ol>	<p><b>Пациент:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) с данными, свидетельствующими о повышении уровня реагентов острой фазы (СОЭ, СРБ или САА) в соответствии с клиническими эпизодами и</li> <li>2) с тщательным рассмотрением возможности сопутствующих заболеваний (новообразования, инфекции, аутоиммунные состояния, другие врожденные аномалии иммунитета) и разумным периодом рецидивирующей активности заболевания (не менее 6 месяцев) классифицируется как имеющий ССЛ, если критерии соблюдены*.</li> </ol> <p>Вероятно патогенные варианты (компаунд-гетерозиготные или гетерозиготные)**.</p>
<p><b>Чувствительность – 0,94; специфичность – 0,95; точность – 0,98.</b></p>	
<p><b>Примечание:</b> СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; САА – сывороточный амилоид А</p>	

фибриногена, сывороточного амилоида А [8]. Основным жизнеугрожающим осложнением ССЛ является развитие АА-амилоидоза с терминальной почечной недостаточностью, причем прогрессирование этого осложнения может наблюдаться даже при исчезновении клинических проявлений ССЛ [1, 8].

Первые диагностические критерии ССЛ были разработаны в больнице Tel-Hashomer (Израиль) в 1967 г. и усовершенствованы через 30 лет А. Livneh и соавт. [10]. Педиатрические критерии Yalcinkaya – Ozen 2009 г. [11] не ориентированы на взрослую популяцию. Современные критерии Eurofever/PRINTO 2019 г. [12] являются наиболее соответствующими реальной клинической практике (табл. 1), а при отсутствии возможности молекулярно-генетического тестирования на ген *MEFV* диагноз ССЛ часто является диагнозом исключения [1].

ССЛ в своем классическом гомозиготном варианте – это заболевание детского возраста с более ярким фенотипом и худшим прогнозом; только в 10% случаев заболевание развивается у взрослых (компаунд-гетерозиготы, гетерозиготы) – средний возраст клинического начала составляет 32,5 года, пациенты имеют более легкие симптомы, а осложнения заболевания меньше или отсутствуют [13]. Поэтому дифференциально-диагностический круг заболеваний у взрослых и детей с ССЛ различен [14]. Следует отметить, что пациенты, имеющие мутацию *M694V* как в гомозиготном, так и в компаунд-гетерозиготном варианте имеют более тяжелый фенотип с худшим прогнозом [6].

#### Клиническое наблюдение

Пациент Н., 29 лет, гражданин России, госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в плановом порядке для уточнения диагноза. На момент поступления жалобы отсутствовали. Из анамнеза выяснено, что 9 лет назад впервые появились боли в животе (пра-

вое подреберье, эпигастрий), которые проходили через 2–3 дня без лечения; боли возникали один раз в 1,5–2 месяца. За медицинской помощью не обращался. Частота болевых приступов и их интенсивность постепенно увеличивались, стало отмечаться повышение температуры до субфебрильных цифр. Последние 4 года у пациента без видимой причины с интервалом в 3–4 недели возникают эпизоды интенсивных болей в животе разлитого характера, не связанные с приемом пищи, ощущение напряжения мышц живота. Это сопровождается повышением температуры тела до фебрильных цифр (38,5–39,2 °С), на следующий день возникает боль в правой ключице, шее, усиливающаяся при глубоком вдохе. Эпизоды болей последние 5 лет иногда сопровождаются появлением пятнистых высыпаний на коже ног и животе. Боль, сыпь и повышение температуры проходят самостоятельно через 3 дня. Применение лекарственных препаратов – жаропонижающих, спазмолитиков, антибиотиков – эффекта не оказывает, картина приступа не меняется. При анализе данных медицинской информационной системы установлено, что последние 3 года пациент 4–5 раз в год вызывал скорую помощь и несколько раз доставлялся в стационар, но не госпитализировался. Пациент обследовался амбулаторно: устанавливались разнообразные диагнозы заболевания желудочно-кишечного тракта, объективно не подтвержденные. Наблюдался у терапевта по месту жительства с диагнозом: Хронический холецистит. При анализе данных лабораторных исследований обращают внимание только эпизоды небольшого нейтрофильного лейкоцитоза и увеличения СОЭ до 25–36 мм/ч. Последний эпизод болей и лихорадки зарегистрирован за 7 дней до госпитализации.

Национальность пациента – армянин, родители чистокровные армяне, брак не близкородственный. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Хронические заболевания отрицает, травм, операций не было. Работает начальником производства, вредных

производственных факторов нет. Курит, алкоголем не злоупотребляет. Мать страдает желчнокаменной болезнью. Со слов пациента, у родной сестры, которая проживает в другом городе, периодически отмечаются эпизоды неинтенсивных болей в животе, сопровождающиеся повышением температуры тела до субфебрильных цифр; она не обследована.

Данные объективного обследования: состояние удовлетворительное, температура нормальная. Рост 175 см, вес 85 кг, индекс массы тела 27,8 кг/м<sup>2</sup>. Мышечная система развита хорошо. Кожные покровы, видимые слизистые без патологических изменений. Лимфатические узлы не увеличены. Легкие: легочный звук над всей поверхностью; дыхание везикулярное, проводится во все отделы; хрипов нет; частота дыханий — 16 в минуту; сатурация 99%. Гемодинамика стабильная, границы сердца не изменены, аускультативно патология не выявляется; число сердечных сокращений — 76 в минуту; артериальное давление — 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный во всех отделах; печень по краю реберной дуги, размеры по Курлову 10/9/8 см; селезенка не пальпируется.

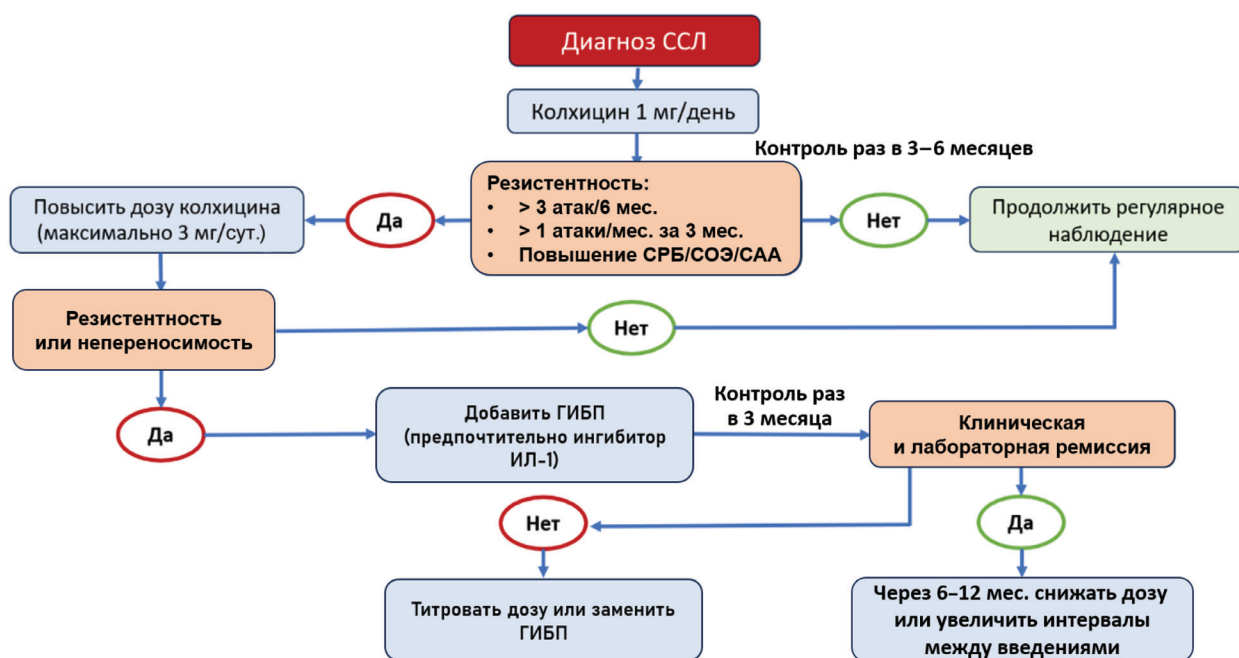
При развернутом лабораторном обследовании отмечался небольшой лимфоцитоз — 42%, повышение уровня СРБ до 119,3 мг/л, фибриногена до 8560 мг/л; в общем анализе мочи протеинурия — 0,15 г/л (ранее протеинурия не выявлялась); других отклонений от нормы не выявлено. Креатинин — 84,3 мкмоль/л, расчетная скорость клубочковой фильтрации по СКД-EPI — 110 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. При магниторезонансной томографии наблюдалось увеличение селезенки (размеры — 67×156×114 мм), селезеночный индекс — 1191 (норма — 480).

Учитывая очевидную периодичность болевых эпизодов, вероятным представлялся диагноз семейной средиземноморской лихорадки, поэтому проведено молекулярно-генетическое исследование (Лаборатория медицинской диагностики, Санкт-Петербург). Обнаружен патогенный вариант в гене *MEFV*: гетерозиготный вариант с.2080A>G (p.Met694Val;

rs61752717), гетерозиготный вариант с.2177T>C (p.Val726Ala; rs28940579), — что подтвердило диагноз ССЛ в компаунд-гетерозиготной форме в соответствии с критериями Eurofever/PRINTO. Появление небольшой протеинурии, увеличение селезенки делало обоснованным предположение о начале развития АА-амилоидоза, однако от проведения морфологического исследования пациент отказался.

В соответствии с современным алгоритмом ведения больных с ССЛ (рис. 1) пациенту был назначен колхицин в дозе 1 мг/сут.; он начал принимать его во время начала очередного острого эпизода ССЛ который на этот раз носил абортный характер: приступ болей в животе и повышение температуры исчезли через сутки. В дальнейшем пациент продолжил принимать колхицин в той же дозе — без нежелательных проявлений, в течение 6 месяцев обострений заболевания не было, СРБ — 6,3 мг/л. Пациент взят на диспансерное наблюдение в Ревматологическом центре.

Действительно, колхицин — древний препарат, который даже называют «античным». Он был внедрен в практику лечения ССЛ в 1972 г. и по-прежнему остается первой линией терапии этого заболевания [5, 6, 13, 15]. Колхицин снижает частоту острых эпизодов, их тяжесть, улучшает качество жизни пациентов и предотвращает или по крайней мере замедляет развитие АА-амилоидоза [5, 6]. Рекомендуемая дозировка колхицина для взрослых составляет 1,0–1,5 мг/сут., максимально — 3 мг/сут. [6]. При непереносимости или неэффективности колхицина показан переход на генно-инженерные биологические препараты, преимущественно ингибиторы интерлейкина 1 (анакинра, канакинумаб) [5, 6, 15]. Достаточно активно обсуждается проблема контроля субклинического воспаления у больных ССЛ при отсутствии острых эпизодов на фоне патогенетической терапии. Определение концентрации сыровоточного амилоида А является предпочтительным методом контроля субклинического прогрессирования заболевания по сравнению с традиционными СОЭ



**Рис. 1.** Алгоритм лечения семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ): СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; САА — сыровоточный амилоид А; ГИБП — генно-инженерный биологический препарат; ИЛ-1 — интерлейкин 1 (адаптировано из [5])



и СРБ, однако мы согласны с мнением A.S. Parentelli и соавт. [16] о том, что в реальной клинической практике во всем мире СРБ является наиболее доступным биомаркером активности воспаления.

### Заключение

Считаем, что представленное наблюдение демонстрирует необходимость определенной настороженности в отношении ССЛ и в регионах без компактного проживания «средиземноморских» национальностей. Доступность генетического тестирования в настоящее время дает возможность эффективной диагностики заболевания и назначения адекватной терапии, тем более что основной препарат колхицин доступен и в большинстве случаев эффективен. В то же время задержка с началом лечения повышает вероятность развития основного серьезного осложнения ССЛ — АА-амилоидоза.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Резолюция совещания экспертов: Нерешенные проблемы семейной средиземноморской лихорадки в России. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):111-114. [Resolution of the Scientific Advisory Board: Unresolved issues of familial Mediterranean fever in Russia. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):111-114 (In Russ.)].
2. Бабаева АР, Калинина ЕВ. Актуальные клинические аспекты семейной средиземноморской лихорадки. *Медицинский алфавит*. 2023;(31):8-14. [Babaeva AR, Kalinina EV. Current clinical aspects of familial Mediterranean fever. *Medical Alphabet*. 2023;(31):8-14 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2023-31-8-14
3. Рамеев ВВ, Симонян АХ, Богданова МВ, Лысенко ЛВ, Моисеев СВ. Периодическая болезнь: эволюция представлений о заболевании и подходы к диагностике и лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(2):56-68. [Rameev VV, Simonyan AKh, Bogdanova MV, Lysenko LV, Moiseev SV. Familial Mediterranean fever: Diagnosis and treatment. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2020;29(2):56-67 (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2020-2-56-67
4. The International FMF Consortium Ancient missense mutations in a new member of the *RoRet* gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell*. 1997;90:797-807. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80539-5
5. Ozen S, Sağ E, Oton T, Gül A, Sieiro Santos C, Bayraktar D, et al. EULAR/PRReS endorsed recommendations for the management of familial Mediterranean fever (FMF): 2024 update. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(6):899-909. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.028
6. Romano M, Piskin D, Kul Cinar O, Sag E. Familial Mediterranean fever; recent advances, future perspectives. *Diagnostics (Basel)*. 2025;15(7):813-837. doi: 10.3390/diagnostics15070813
7. An J, Marwaha A, Laxer RM. Autoinflammatory diseases: A review. *J Rheumatol*. 2024;51(9):848-861. doi: 10.3899/jrheum.2023-1209
8. Ben-Chetrit E. Old paradigms and new concepts in familial Mediterranean fever (FMF): An update 2023. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(2):309-318. doi: 10.1093/rheumatology/kead439
9. Park YH, Remmers EF, Lee W, Ombrello AK, Chung LK, Shilei Z, et al. Ancient familial Mediterranean fever mutations in human pyrin and resistance to *Yersinia pestis*. *Nat Immunol*. 2020;21(8):857-867. doi: 10.1038/s41590-020-0705-6
10. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, Zaks N, Kees S, Lidar T, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum*. 1997;40(10):1879-1885. doi: 10.1002/art.1780401023
11. Yalçinkaya F, Ozen S, Özçakar ZB, Aktay N, Çakar N, Düzova A, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):395-398. doi: 10.1093/rheumatology/ken509
12. Gattorno M, Hofer M, Federici S, Vanoni F, Bovis F, Aksentijevich I, et al.; Eurofever Registry and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Classification criteria for autoinflammatory recurrent fevers. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(8):1025-1032. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215048
13. Lancieri M, Bustaffa M, Palmeri S, Prigione I, Penco F, Papa R, et al. An update on familial Mediterranean fever. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9584. doi: 10.3390/ijms24119584
14. Muscari I, Iacoponi F, Cantarini L, Lucherini OM, Simonini G, Brizi MG, et al. The diagnostic evaluation of patients with potential adult-onset autoinflammatory disorders: Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12(1):10-13. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.015
15. Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an “ancient” medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
16. Parentelli AS, Lopes AA, Fellahi S, Savey L, Bastard JP, Georgin-Lavialle S. C-reactive protein is more suitable than serum amyloid A to monitor crises and attack-free periods in systemic autoinflammatory diseases. *Eur J Intern Med*. 2024;127:91-96. doi: 10.1016/j.ejim.2024.04.024

Тов Н.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9734-1826>  
 Григорьева И.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>  
 Доровская О.И. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8016-0828>  
 Брежнева К.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6628-1701>  
 Мовчан Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4831-4328>  
 Березикова Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9630-0213>

## Тезисы IX съезда ревматологов с международным участием 3–5 Июля 2025 г.

### ЧАСТОТА РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО КОКСИТА У ПАЦИЕНТОВ С АКСИАЛЬНЫМИ ФОРМАМИ СПОНДИЛОАРТРИТА

Агафонова Е.М., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф.,  
Губарь Е.Е., Коротаяева Т.В., Воробьева Л.Д.,  
Тремаскина П.О., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю.,  
Сахарова К.В., Саблина А.О., Смирнов А.В.  
*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)*

#### Введение/цель

По данным проведенного эпидемиологического исследования, в России у больных с анкилозирующим спондилитом (АС) поражение тазобедренных суставов (ТБС) выявлялось в 46% случаев, а данные о частоте коксита у пациентов с псориатическим артритом отсутствуют.

**Цель:** определить частоту поражения тазобедренных суставов у пациентов с аксиальным спондилитом (аксСпА)/анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом (ПсА) с поражением позвоночника

#### Материалы и методы

Обследовано 222 больных (средний возраст  $35,7 \pm 12,7$  года). В первую группу вошли 108 пациентов, соответствующих критериям ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) для аксСпА 2009 г. или критериям АС 1984 г. [16]; во вторую — 114 больных аксПсА, соответствующих критериям CASPAR (CIASSification for Psoriatic Arthritis). Признаки аксиального поражения при ПсА определялись по данным инструментальных методов визуализации. Необходимым было наличие у пациента рентгенологически достоверного (р-д) сакроилеита (СИ); т. е. двустороннего  $\geq$  II стадии или одностороннего  $\geq$  III стадии по Kellgren, или активного СИ по данным магнитно-резонансной томографии и/или наличие  $\geq$  I синдесмофита (параспинального оссификата) в шейном (ШОП) и/или поясничном (ПОП) отделе позвоночника и/или анкилоза дугоотростчатых суставов ШОП. Средний возраст начала заболевания —  $26,3 \pm 20,3$  года; HLA-B27 выявлен у 54% больных. Диагноз коксита устанавливался на основании рентгенологического обследования таза и определения индекса BASRI-hip (Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Hip Index) для каждого сустава.

#### Результаты/обсуждение

Рентгенологические признаки коксита имелись у 52 из 222 включенных в исследование пациентов, в том числе 22 больных АС и 30 пациентов с аксПсА. В зависимости от диагноза пациенты были разбиты на две группы.

#### Выводы/заключение

Рентгенологический коксит был выявлен у 20% пациентов с аксСпА и у 26% пациентов с аксПсА. В ранее проведенных мировых исследованиях частота рентгенологического коксита среди пациентов с ПсА и спондилитом не превышала 10%. По данным нашего исследования,

пациенты с аксПсА имели более высокую клиническую, лабораторную активность заболевания по сравнению с пациентами с аксСпА, а также у них имелись выраженные функциональные нарушения.

### ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕГРАЛЬНЫХ ИНДЕКСОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ, ДЛЯ МОНИТОРИНГА ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

Александров А.В., Зборовская И.А., Александров В.А.  
*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный  
медицинский университет» (Волгоград)*  
*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
клинической и экспериментальной ревматологии  
им. А.Б. Зборовского» (Волгоград)*

#### Введение/цель

Системное воспаление при ревматических заболеваниях (РЗ), таких как ревматоидный артрит (РА) и анкилозирующий спондилит (АС), связано с изменениями как в количестве, так и в составе циркулирующих воспалительных клеток крови. Точный мониторинг интенсивности воспаления и статуса заболевания у пациентов с РЗ важен в условиях стационарного наблюдения. Использование простых и количественно определяемых маркеров системного воспалительного ответа, полученных из общего анализа крови (ОАК), позволяет более эффективно, быстро и всесторонне оценивать патологические процессы при РА и АС.

**Цель:** изучить динамику интегральных маркеров воспаления, полученных из общего анализа крови, при наблюдении за пациентами с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом в условиях стационара.

#### Материалы и методы

Данные стандартного клинко-лабораторного обследования 43 пациентов с РА (55,8% мужчин и 44,2% женщин в возрасте от 22 до 78 лет; 88% — с показателями DAS-28 (Disease Activity Score 28)  $> 5,1$ ) и 40 пациентов с АС (67,5% мужчин, 32,5% женщин; средний возраст  $47,8 \pm 12,9$  года; индекс BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) —  $5,4 \pm 0,98$  балла, ASDAS (Axial Spondyloarthritis Disease Activity Score) —  $2,6 \pm 0,74$  балла) были дополнены результатами расчета и оценки интегральных двухкомпонентных индексов, полученных с помощью автоматизированных гематологических анализаторов. Были рассчитаны соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (НЛЮ), тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛЮ) и моноцитов к лимфоцитам (МЛЮ).

#### Результаты/обсуждение

У пациентов с РА маркеры, полученные из ОАК, не были связаны ни с возрастом, ни с полом обследованных лиц ( $p > 0,05$ ), в отличие от общепринятых маркеров воспаления (скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

и С-реактивный белок (СРБ)), для которых была установлена положительная связь с возрастом пациентов. Из всех изучаемых индексов только ТЛО статистически значимо коррелировал с СОЭ и СРБ ( $p < 0,05$ ). Не было обнаружено межгрупповых различий в исследуемых гематологических маркерах при разделении больных РА по наличию антител к циклическому цитруллинированному пептиду, эрозий и системных проявлений (за исключением индекса ТЛО, который был статистически значимо выше в группе больных РА с системными проявлениями;  $p = 0,048$ ). В отличие от представленных ранее данных о тесной связи НЛО и МЛО с СОЭ и СРБ при большинстве РЗ, не было обнаружено преимуществ в использовании двухкомпонентных индексов в качестве полезных инструментов как для оценки воспалительного статуса, так и при ведении пациентов с высокоактивным РА в условиях стационара. У пациентов с АС была обнаружена положительная корреляция НЛО с возрастом ( $p = 0,038$ ) и МЛО с показателями ASDAS ( $p = 0,002$ ). Наличие статистически значимой связи между СОЭ/СРБ и двухкомпонентными воспалительными маркерами, полученными из ОАК, не установлено ( $p > 0,05$ ). Было проведено сравнение интегральных гематологических индексов у больных АС с различной активностью патологического процесса (группа I — умеренная ( $n = 18$ ) и группа II — высокая ( $n = 22$ ) активность заболевания). В группе I баллы ASDAS положительно коррелировали с МЛО и моноцитами ( $p = 0,049$  и  $p = 0,02$  соответственно), а в группе II — только с МЛО ( $p = 0,037$ ). Из всех двухкомпонентных индексов только МЛО продемонстрировал статистически значимое снижение в процессе лечения в общей группе больных АС ( $p = 0,005$ ).

#### Выводы/заключение

Неинвазивные и экономически эффективные биомаркеры, полученные из клинического анализа крови, могут быть востребованы для мониторинга воспаления у пациентов с АС (индекс МЛО) и у пациентов с высокоактивным РА (наряду с СОЭ и СРБ) во время пребывания в стационаре.

#### АНАЛИЗ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Аношенкова О.Н., Уткина И.В., Аношенкова В.А.

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

#### Введение/цель

Патология почек при ревматоидном артрите (РА) встречается, по разным данным, у 20–70% пациентов и оказывает влияние на исходы болезни и подходы к лечению.

**Цель:** проанализировать структуру почечной патологии и почечную функцию у пациентов с ревматоидным артритом и факторы риска прогрессирования хронической болезни почек (ХБП).

#### Материалы и методы

В исследование включено 47 больных РА (83% женщин, 17% мужчин). 73% пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору (РФ), 68% — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. Средний возраст пациентов составил 64,5 года, рост — 161,3 см, вес — 69,65 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 26,64 (у 19% пациентов

ИМТ > 30, у 17% ИМТ < 25); длительность РА — 15,96 года. Пациенты имели коморбидную патологию: 68% — артериальную гипертензию, 19% — ишемическую болезнь сердца, 17% — сахарный диабет. Базисную терапию получали 41% пациентов, глюкокортикоиды — 13%, получали ингибиторы интерлейкина 6 — 40%, ингибиторы JAK — 38%. На момент включения в наблюдение 77% были в ремиссии/имели низкую степень активности РА. У 8 пациентов были доступны данные биопсии почки. Оценивались наличие и уровень протеинурии, стадия и риск прогрессирования ХБП, показатели креатинина, мочевины, расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в динамике.

#### Результаты/обсуждение

В структуре по нозологическим формам преобладали хронический тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза (главным образом на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов), обусловленный основной аутоиммунной патологией (31%), реже — в сочетании с инфекцией (хронический пиелонефрит и мочекаменная болезнь (23%)). По данным нефробиопсии выявлены: амилоидоз, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит — мембранозная нефропатия и IgA-нефропатия. Большинство пациентов имели 2–3-ю стадию ХБП (78,7%), однако под наблюдением были пациенты и в терминальной стадии ХБП. Риск прогрессирования ХБП определялся как низкий у 49%, средний — у 25%, высокий — у 26% пациентов. Параметры функции почек и активности РА приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Параметры функции почек и активности ревматоидного артрита

Оцениваемые параметры	2024	2025
Мочевина (ммоль/л)	7,48	7,67
Креатинин (мкмоль/л)	119,55	107,89
СКФ (мл/мин)	54,79	59,39
Наличие протеинурии (%)	27	34
Протеинурия (г/сут)	0,48	0,24
DAS28-СРБ	2,2	2,3

**Примечание:** DAS28-СРБ — Disease Activity Score с определением С-реактивного белка

#### Выводы/заключение

У больных РА развитие ХБП и степень выраженности проявлений определяются длительностью и активностью ревматоидного артрита, возрастом пациентов, наличием артериальной гипертензии, сахарного диабета. Среди патологии почек преобладает нефропатия сложного генеза. Уровень протеинурии обратно коррелировал с массой тела и ИМТ пациентов. Показатель СКФ обратно коррелировал с возрастом пациентов, страдающих РА.

#### АНАЛИЗ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ПРЯМЫМ ИНГИБИТОРОМ ИЛ-6 ОЛОКИЗУМАБОМ

Аношенкова О.Н., Уткина И.В., Аношенкова В.А.

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Томск)

#### Введение/цель

Патология почек при ревматоидном артрите (РА) оказывает влияние на подходы к терапии. Моноклональные антитела и в особенности класс ингибиторов



интерлейкина 6, который может назначаться в режиме монотерапии, может быть рассмотрен в качестве оптимального выбора лечения в данной когорте пациентов. Олокизумаб — гуманизированное моноклональное антитело, которое блокирует непосредственно лиганд ИЛ-6, не взаимодействует с рецепторами к данному цитокину.

**Цель:** проанализировать динамику функции почек у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих патологию почек и получающих терапию препаратом олокизумаб.

#### Материалы и методы

В исследование включено 16 пациентов, получающих терапию олокизумабом средней длительностью 36 месяцев; 81% составили женщины, 19% — мужчины; 50% пациентов были бионаивными, 50% уже получали генно-инженерные биологические препараты или таргетные синтетические биологические противовоспалительные препараты до олокизумаба (25% — ритуксимаб, 19% — тоцилизумаб, 31% — сарилумаб, 12,5% — тофацитиниб). Медиана возраста — 66 лет, рост — 160, вес — 67 кг, индекс массы тела — 26,4, стаж РА — 14 лет. Большинство пациентов находились в ремиссии или имели низкой активности болезни (88%). 31% пациентов были серопозитивны по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду. 64% получали олокизумаб в режиме монотерапии, 24% — метотрексат, 12% — лефлуномид, 19% — глюкокортикоиды (средняя доза — 4,4 мг/сут.). 6 (38%) пациентам проведена биопсия почки для подтверждения диагноза.

#### Результаты/обсуждение

В структуре нозологических форм 37,5% занимает хронический тубулоинтерстициальный нефрит, реже — вторичный амилоидоз (18,75%) и хронический гломерулонефрит (12,5%). По данным нефробиопсии выявлены: амилоидоз — 2 пациента; амилоидоз по данным биопсии двенадцатиперстной кишки — 1 пациент; тубулоинтерстициальный нефрит — 1 пациент; IgA-нефропатия — 1 пациент; мембранозная нефропатия — 1 пациент. Большинство пациентов имели 1–2-ю стадию ХБП, лишь у одного пациента наблюдалось прогрессирование ХБП, остальные были стабильны. 56,5% имели низкий риск прогрессирования ХБП, 12,5% — средний, 31% — высокий. Параметры функции почек и активности РА приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Динамика активности ревматоидного артрита и функции почек за 2024–2025 гг.

Показатели почечной функции (Ме)	2024	2025
Суточная протеинурия (г/сут.)	0	0
Мочевина (ммоль/л)	6,5	6,0
Креатинин (мкмоль/л)	102	100
СКФ (мл/мин)	54	61
Показатели активности РА (Ме)	2024	2025
DAS28-COЭ	2,02	2,16
DAS28-CРБ	2,21	2,02

**Примечание:** СКФ — скорость клубочковой фильтрации; DAS28 — Disease Activity Score 28; COЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок

#### Выводы/заключение

Терапия олокизумабом пациентов с РА и патологией почек продемонстрировала хороший эффект в отношении активности заболевания, удержание пациентов в диапазоне ремиссии и низкой активности, а также отсутствие прогрессирования протеинурии и снижения скорости

клубочковой фильтрации, что позволяет использовать олокизумаб как препарат выбора в данной когорте пациентов.

### ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДЕТСКОЙ И ВЗРОСЛОЙ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИХ СЛУЖБ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Аношенкова О.Н., Часовских Ю.П.

ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница»

(Томск)

ОГАУЗ «Областная детская больница» (Томск)

#### Введение/цель

Проблема преемственности в ведении пациентов с различными «ревматическими заболеваниями» между детскими и взрослыми специалистами является актуальной и требует четкой организации с целью сохранения достигнутых результатов терапии, качества жизни и определения дальнейшего жизненного прогноза «повзрослевшего» пациента. По достижении 18-летнего возраста «повзрослевшему» пациенту сразу приходится сталкиваться с особенностями организации медицинской помощи взрослому населению, которые требуют новой формулировки диагноза, приводят к изменениям терапии, статуса инвалидности.

**Цель:** определить основные приоритеты в организации обеспечения эффективной преемственности в тактике ведения пациентов при переходе из-под наблюдения педиатра и детского ревматолога во взрослую ревматологическую службу на территории Томской области.

#### Материалы и методы

Главными специалистами детским и взрослым ревматологами Томской области совместно, с учетом территориальных особенностей определены основные положения по преемственности работы, которые включают:

1. Формирование передаточного эпикриза детским ревматологом в 17,5 лет с изложением диагноза (кода Международной классификации болезней), анамнеза развития заболевания, тактики базисной терапии и дозы лекарственного препарата на момент передачи, вакцинального статуса и обследований по профилю безопасности.

2. Передачу передаточного эпикриза по защищенному каналу связи между главными специалистами-ревматологами с целью своевременного включения в регистр, организации записи на прием взрослого ревматолога и своевременного обеспечения лекарственной терапии.

3. Организацию перехода во взрослую службу по принципу «пациентоориентированного» перехода, где должно осуществляться прямое взаимодействие между ключевыми участниками: самим пациентом, его родителем/опекуном, детским ревматологом и врачом взрослой ревматологической службы.

#### Результаты/обсуждение

В региональном регламентирующем документе Томской области (распоряжение № 851 от 06.07.2023) отражены вышеизложенные вопросы по преемственности работы детской и взрослой ревматологической служб, что позволяет четко организовать данную работу и сохранить медицинское наблюдение за этой сложной категорией пациентов.

#### Выводы/заключение

Для минимизации объективных сложностей в организации преемственности между детской и взрослой ревматологическими службами требуется четкая организация данной работы, необходимость которой должна быть утверждена нормативно-правовыми актами,

регламентирующими передачу ребенка во взрослую сеть, позволяющими своевременно передавать информацию, оптимизировать своевременность льготного лекарственного обеспечения. Кроме этого, необходима организация преемственности между врачами педиатрических и терапевтических специальностей, позволяющая решать различные жизненные ситуации, несмотря на ревматическое заболевание.

#### ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ С ДЕБЮТОМ РЕВМАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОСЛЕ COVID-19

Аронова Е.С., Белов Б.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

##### Введение/цель

**Цель:** изучить различия в группах пациентов молодого и более старшего возрастов, у которых дебютировало иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ) в течение 12 недель после перенесенного COVID-19.

##### Материалы и методы

Были изучены медицинские документы более 350 обращений в консультативно-диагностический центр ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2022 по 2024 г. Группа больных с дебютом ИВРЗ после COVID-19 стратифицирована по возрасту (18–44 года и 45 лет и старше), дана сравнительная характеристика полученных групп.

##### Результаты/обсуждение

В группе 1 (18–44 года;  $n=21$ ) средний возраст составил 34,3 года, в группе 2 (45 лет и старше;  $n=27$ ) – 57,8 года. Группа 2 была представлена в основном женщинами (85,2%), в группе 1 этот показатель составил 52,4% ( $p<0,05$ ). Первые проявления ИВРЗ в группе 1 в среднем наступили через 7,6 недели после COVID-19, в группе 2 – через 6,3 недели. Среди наиболее часто встречающихся нозологий спондилоартрит (СпА) отмечался в группе 1 у 28,6% пациентов, в группе 2 – у 3,7% ( $p<0,05$ ). Ревматоидный артрит (РА) в группе 1 отмечался у 19% пациентов, в группе 2 – у 44,4%. В группе 1 генно-инженерные биологические препараты получали 28,6% пациентов, в группе 2 – 33,3%.

##### Выводы/заключение

Старшая возрастная группа была представлена преимущественно женщинами. У пациентов более старшего возраста ИВРЗ дебютировало раньше, и чаще развивался РА, тогда как у молодых пациентов чаще регистрировался СпА.

#### АНАЛИЗ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОСПАЛЕНИЯ, АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ, ДИСЛИПИДЕМИИ, ИНФЕКЦИИ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУБКЛИНИЧЕСКОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Аршинов А.В., Левшин Н.Ю., Маслова И.Г., Емануйлов В.И.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль)

##### Введение/цель

**Цель:** проанализировать взаимосвязь между активностью воспаления, инфекционным компонентом, функ-

цией тромбоцитов и дислипидемией в развитии субклинического атеросклероза у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ).

##### Материалы и методы

Выполнено определение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), антител IgG к *Chlamydia pneumonia*, антител к толл-подобным рецепторам (TLR2), тромбоцитарного фактора 4 (ТФ4), показателей агрегации тромбоцитов, показателей липидного спектра, концентрации антител к оксидированным липопротеинам высокой плотности (АТ оКЛ-ПНП) и толщины комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) общих сонных артерий.

##### Результаты/обсуждение

Обследовано 50 женщин с СКВ. Контрольную группу составила 21 здоровая женщина. У больных СКВ в сравнении с группой контроля выявлено значительное увеличение ТКИМ общей сонной артерии (1,00 [0,80–1,10] и 0,80 [0,70–0,90] соответственно;  $p=0,01$ ) и ТКИМ бифуркации сонной артерии (1,10 [1,00–1,20] и 0,80 [0,70–1,10] соответственно;  $p=0,01$ ). В сравнении с группой контроля отмечена выраженная активация воспаления: повышение концентрации вчСРБ (3,67 [2,17–5,92] и 0,74 [0,30–1,26] соответственно;  $p=0,01$ ), интерлейкина 6 (1,72 [1,39–2,68] и 0,60 [0,22–0,75] соответственно;  $p=0,01$ ) и скорости оседания эритроцитов (21,0 [18,0–26,0] и 10,0 [7,0–14,0] соответственно;  $p=0,01$ ). Важным показателем явилась значительная активация тромбоцитов – отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ТФ4 (21,5 [19,80–23,28] и 18,30 [13,88–20,46] соответственно;  $p=0,01$ ). У пациентов с СКВ была отмечена выраженная дислипидемия, которая сопровождалась повышением концентрации оКЛ-ПНП (3,16 [1,45–4,60] и 1,39 [1,26–2,04] соответственно;  $p=0,01$ ). Концентрация АТ IgG к *Chlamydia pneumonia* у пациентов с СКВ (0,0615 [0,035–0,124]) несколько превышала контрольные значения (0,0415 [0,022–0,071]), хотя разница и не была статистически значимой ( $p=0,11$ ). Значения TLR2 у пациентов с СКВ не имели статистически значимых отличий от контроля – 635,7 [357,1–978,5] и 451,54 [352,05–775,0] соответственно ( $p=0,388$ ).

##### Выводы/заключение

Кроме традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциация между СКВ и субклиническим атеросклеротическим поражением сосудистой стенки может быть объяснена дополнительными факторами риска – воспалением и аутоиммунными процессами. Так, ТКИМ бифуркации сонной артерии у пациентов с СКВ статистически значимо коррелировала не только с возрастом пациентов, но и с увеличением агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом и уровнем ИЛ-6. Хотя значения TLR2 у пациентов с СКВ не имели статистически значимых отличий от контроля, у больных СКВ отмечена статистически значимая корреляция между уровнем TLR2 и ТКИМ общей сонной артерии, а также уровнем оКЛ-ПНП. Роль инфекционного компонента подлежит дальнейшему изучению.

**БОЛЕЗНЬ БЕХЧЕТА С МАНИФЕСТНЫМИ  
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ**  
Беккер Р.А.<sup>1</sup>, Быков Ю.В.<sup>2</sup>, Быкова А.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона

(Безр-Шева, Израиль)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Ставрополь)

<sup>3</sup>ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 3»  
(Ставрополь)

**Введение/цель**

Болезнь Бехчета (ББ) — редкое мультисистемное воспалительное заболевание из группы системных васкулитов, этиопатогенез которого остается не до конца изученным, несмотря на столетнюю историю с момента его первого описания Х. Бехчетом в 1924 г. Классическая клиническая картина включает афтозные изъязвления слизистых оболочек, кожную патергию, увеит и поражение желудочно-кишечного тракта. Примерно у одной трети пациентов развивается поражение центральной нервной системы (нейро-Бехчет), но манифестация заболевания с изолированных психиатрических симптомов встречается крайне редко.

**Цель:** описание редкой нейропсихиатрической манифестации болезни Бехчета, сопровождавшейся диагностическими трудностями и потребовавшей интенсивной иммуносупрессивной терапии.

**Материал и методы**

Пациент, 26-летний мужчина без психиатрического анамнеза, госпитализирован с симптомами острого маниакального психоза: психомоторное возбуждение, бред величия, галлюцинации. Назначенная терапия (вальпроат, галоперидол, хлорпромазин) не дала клинического улучшения и привела к выраженным экстрапирамидным нарушениям. На фоне терапии появились афтозные язвы в полости рта, акнеподобная сыпь, диспепсия, субфебрилитет. Изъязвления ошибочно интерпретировались как побочный эффект нейролептиков. Позднее развились гипертермия (до 39,3 °C), миалгии, ригидность мышц, помрачение сознания. Подозревался злокачественный нейролептический синдром.

**Результаты/обсуждение**

При установке венозного катетера возникла массивная околососудистая гематома, что привлекло внимание к возможному системному васкулиту. Консультация ревматолога, эндоскопическое исследование и магнитно-резонансная томография головного мозга (с выявлением поражения лимбических структур) позволили установить диагноз ББ с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Ввиду тяжелого состояния пациента и отсутствия стандартизированных протоколов терапии нейро-Бехчета было принято решение о проведении индукционной терапии по протоколу S-CIRT: пульс-терапия метилпреднизолоном, циклофосфамидом, внутривенным иммуноглобулином, ритуксимабом и тоцилизумабом. Отмечена быстрая положительная динамика: регресс неврологической и психической симптоматики, нормализация лабораторных показателей, заживление язвенных поражений.

**Выводы/заключение**

Психиатрические проявления могут быть дебютом болезни Бехчета, особенно при поражении ЦНС. При внезапных и терапевтически резистентных психозах следует учитывать возможность нейро-Бехчета. Своевременная диагностика и интенсивная иммуносупрессивная терапия могут иметь решающее значение для прогноза.

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИТРАЛЬНОГО  
И АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ  
С АКТИВНЫМ РАЗВЕРНУТЫМ РЕВМАТОИДНЫМ  
АРТРИТОМ**

Боев С.Н., Махмудзода Х.Р., Махмадов М.И.

Таджикский государственный медицинский  
университет имени Абуали ибни Сино  
(Душанбе, Республика Таджикистан)

**Введение/цель**

**Цель:** активный поиск и идентификация патологии митрального и аортального клапанов сердца у больных с активным развернутым ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы**

В исследование были включены 59 пациентов с достоверным диагнозом активного развернутого РА в возрасте от 29 до 66 лет (средний возраст — 53,8±4,3 года). В процессе углубленного эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования у всех обследованных пациентов были проанализированы и оценены анатомическое и функциональное состояние митрального и аортального клапанов сердца. Идентифицированные патологические изменения со стороны указанных клапанов были условно классифицированы по следующим нозологическим формам: а) гемодинамически значимые пороки сердца — в виде изолированных или сочетанных пороков митрального и аортального клапанов; б) гемодинамически не значимые пороки — в виде уплотнения и фиброза структурных элементов клапанов, а также митральной недостаточности без пролапса створок; в) относительная недостаточность митрального и/или аортального клапана.

**Результаты/обсуждение**

Анализ данных углубленного ЭхоКГ-исследования показал следующее: а) патологические изменения в структурах митрального и аортального клапанов различной степени выраженности были широко распространены среди пациентов с активным развернутым РА; б) гемодинамически значимые пороки митрального и/или аортального клапанов были диагностированы у 12 (20,3%) пациентов; в) гемодинамически не значимые изменения клапанов встречались чаще — у 18 (30,4%) пациентов; г) относительная недостаточность митрального и аортального клапанов наблюдалась у 6,8% и 3,4% пациентов соответственно.

**Выводы/заключение**

Патологические изменения в структурах митрального и аортального клапанов сердца в различных нозологических формах, особенно без выраженных гемодинамических нарушений, достаточно широко распространены у пациентов с активным развернутым РА. Их своевременная диагностика требует углубленного ЭхоКГ-анализа и регулярной оценки анатомического и функционального состояния клапанного аппарата сердца в динамике.



# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ АНИФРОЛУМАБОМ У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Болотова Е.В.<sup>1</sup>, Яковлева Е.В.<sup>2</sup>, Ильиных Е.К.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар)

<sup>2</sup>ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» (Краснодар)

## Введение/цель

Согласно современным данным, ведущую роль в патогенезе системной красной волчанки (СКВ) играет нарушение регуляции синтеза интерферона (ИФН) I типа. Анифролумаб (АФМ) — полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG1k с высокой аффинностью и специфичностью, ингибирует субъединицу 1 рецептора ИФН I типа (IFNAR1, interferon  $\alpha/\beta$  receptor 1).

**Цель:** оценить эффективность и безопасность терапии анифролумабом у пациентов с системной красной волчанкой тяжелого и среднетяжелого течения.

## Материалы и методы

В исследование включено 14 пациентов с СКВ (13 женщин и 1 мужчина; средний возраст  $37,5 \pm 14$  года), проходивших в течение 6 месяцев лечение в ревматологическом отделении ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» г. Краснодара. Всем пациентам, включенным в исследование, был назначен препарат анифролумаб (Сафнело) 300 мг парентерально 1 раз в 4 недели.

## Результаты/обсуждение

На фоне терапии АФМ через 3 месяца у всех пациентов отмечен регресс кожных высыпаний по индексу CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) с  $10,0 [4,0; 11,0]$  до  $2,0 [2,0; 4,0]$  ( $p=0,013$ ). У 90% пациентов отмечено снижение числа болезненных суставов с  $1,5 [0,0; 10,0]$  до  $0,5 [0,0; 4,0]$  ( $p=0,041$ ). У всех пациентов через 3 месяца после начала терапии АФМ зарегистрировано снижение индекса активности SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) с  $8,0 [6,0; 8,0]$  до  $5,0 [4,0; 7,0]$  ( $p=0,007$ ), а через 6 месяцев — до  $2,0 [0,0; 6,0]$  ( $p=0,005$ ). Через 6 месяцев после назначения АФМ у 2 (16%) пациентов удалось достичь клинико-лабораторной ремиссии СКВ — снижения SLEDAI-2K до 0. Критерии низкой активности LLDAS (Lupus Low Disease Activity State) после 6 месяцев терапии зарегистрированы у 8 (66%) из 12 пациентов. Через 3 месяца отмечено снижение иммунологической активности: уровня антител к двуспиральной ДНК — на 37%, титра антинуклеарного фактора — на 33%. Достигнута положительная динамика гематологических изменений. К 3-му месяцу терапии снизилась доля пациентов с лейкопенией ( $<4 \times 10^9/\text{л}$ ) с 21% до 0%, с лимфопенией ( $<1 \times 10^9/\text{л}$ ) — с 21% до 16%, с тромбоцитопенией ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) — с 8% до 0%, с гемолитической анемией — с 8% до 0%. Через 6 месяцев от начала лечения АФМ наблюдалась положительная динамика по всем шкалам опросника LupusQoL, оценивающего качество жизни, связанное со здоровьем. Благодаря присоединению АФМ к стандартной терапии через 3 месяца удалось снизить дозу глюкокортикоидов на 33%, через 6 месяцев — на 50%.

## Выводы/заключение

АФМ является высокоэффективным препаратом для лечения СКВ тяжелого и среднетяжелого течения, имеет благоприятный профиль переносимости и безопасности.

# ФАКТОР ФОН ВИЛЛЕБРАНДА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Бутусова С.В., Шилкина Н.П.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль)

## Введение/цель

Фактор фон Виллебранда является маркером дисфункции эндотелия и активации системы свертывания крови. Системное воспаление ухудшает прогноз по кардиоваскулярным осложнениям, в том числе связанным с тромбообразованием в коронарных сосудах.

**Цель:** изучить уровень антигена к фактору фон Виллебранда у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) и гипертонической болезнью (ГБ).

## Материалы и методы

Обследовано 65 пациентов с СКВ (возраст — 49 [40; 52] лет, длительность заболевания — 11 [2; 23] лет), 55 пациентов с ГБ (возраст — 53 [50; 59] года, длительность заболевания — 10 [5; 15] лет) и группа здоровых лиц в качестве группы контроля (30 человек, сопоставимых по возрасту и полу). Определены С-реактивный белок (СРБ), антигена фактора фон Виллебранда (АГ ФВ), молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1), количество десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) путем подсчета в камере Горяева.

## Результаты/обсуждение

Уровень АГ ФВ в группе пациентов с СКВ был статистически значимо выше, чем у пациентов с ГБ ( $1,81 [0,14; 3,49]$  против  $0,29 [0,23; 2,8]$  Ме/мл). Данный показатель положительно коррелировал с тяжестью системного воспаления у пациентов с СКВ ( $R=0,56$ ;  $p<0,05$ ), а также с выраженностью эндотелиальной дисфункции. Так, коэффициент Спирмана для уровня sVCAM-1 составил  $R=0,56$  ( $p<0,05$ ), для количества десквамированных эндотелиоцитов  $R=0,53$  ( $p<0,05$ ). У пациентов с СКВ количество десквамированных эндотелиоцитов в плазме крови статистически значимо превышало данный показатель в группе больных ГБ ( $8 [7; 12] \times 10^4$  против  $5 [3; 8] \times 10^4$ ).

## Выводы/заключение

Для пациентов с СКВ характерен более высокий уровень антигена к фактору фон Виллебранда, который коррелирует выраженностью системного воспаления и эндотелиальной дисфункцией.

# НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА КАК МАНИФЕСТАЦИЯ ВТОРИЧНОГО ГЕМОФАГОЦИТАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Быков Ю.В.<sup>1</sup>, Беккер Р.А.<sup>2</sup>, Быкова А.Ю.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ставрополь)

<sup>2</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона (Беэр-Шева, Израиль)

<sup>3</sup>ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 3» (Ставрополь)

## Введение/цель

Вторичный гемофагоцитарный синдром (ВГФС), также известный как синдром активации макрофагов или вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, отличается от первичного генетического варианта и может развиваться в любом возрасте. ВГФС описан

при злокачественных новообразованиях, аутоиммунных и ревматических заболеваниях и др. Среди триггеров — вирусные инфекции, особенно вирус Эпштейна — Барр и другие герпесвирусы, реже — грипп и COVID-19. Типичные проявления включают лихорадку, лимфаденопатию, гепато- и спленомегалию, желтуху и характерные гематологические изменения, упрощающие диагностику. Однако отмечаются атипичные варианты манифестации: кожный зуд, желудочно-кишечные симптомы, неврологические и психиатрические нарушения, что осложняет распознавание ВГФС.

**Цель:** представить клинический случай вторично-го гемофагоцитарного синдрома, который развился у подростка с ювенильным ревматоидным артритом (ЮРА) и проявился нейropsychиатрической симптоматикой после перенесенного гриппа.

#### Материал и методы

Наблюдался 17-летний пациент с двухлетним анамнезом ЮРА, получавший подкожно метотрексат (10 мг/нед.), фолицин 5 мг и этодолак 600 мг/сут. и ранее не имевший психиатрического анамнеза. Спустя 2 недели после гриппа госпитализирован с выраженной депрессией, эмоциональной лабильностью, суицидальными идеями, а также бредовыми переживаниями воздействия и преследования. Физикальный статус на момент поступления был без особенностей. Диагностирован острый полиморфный психоз с шизофреническими симптомами. Назначены миртазапин, рисперидон и хлорпромазин, однако лечение сопровождалось побочными эффектами (акатизия, дискинезии) и не приносило улучшения. Через 2 недели появилась лихорадка (до 38,3 °C), желтушность склер, лимфаденопатия. Первоначально заподозрена лекарственная токсичность, однако анализы выявили тяжелую анемию (гемоглобин — 70 г/л), выраженную лейкопению, повышение трансаминаз, билирубина, триглицеридов и ферритина.

#### Результаты/обсуждение

Диагностическая пункция костного мозга выявила гемофагоцитоз, подтвердив диагноз ВГФС. Терапия глюкокортикоидами, этопозидом и антицитокиновыми препаратами (анакинра, тоцилизумаб) привела к нормализации гематологических и биохимических показателей, исчезновению желтухи и лимфаденопатии, а также к полному разрешению психоневрологических симптомов. Данный случай подчеркивает важность дифференциальной диагностики ВГФС при острых психических расстройствах, особенно у пациентов с аутоиммунной патологией и после вирусных инфекций. Измерение уровня ферритина при поступлении в психиатрический стационар может способствовать своевременному выявлению ВГФС, предотвращая задержки в диагностике и терапии. Несмотря на кажущуюся парадоксальность, назначение цитостатиков и иммуносупрессоров у пациентов с цитопенией при ВГФС является жизненно необходимым.

#### Выводы/заключение

Нейropsychиатрическая симптоматика может быть атипичной манифестацией ВГФС и требует высокой клинической настороженности. Особое внимание следует уделять пациентам с ревматическими заболеваниями, получающим иммуносупрессивную терапию и перенесшим вирусные инфекции, так как ранняя диагностика и адекватное лечение ВГФС существенно улучшают прогноз.

#### НЕХОДЖКИНСКИЕ И МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ШЕГРЕНА С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Васильев В.И.<sup>1</sup>, Пальшина С.Г.<sup>1</sup>, Шорникова Н.С.<sup>1</sup>, Александрова Е.Н.<sup>2</sup>, Новиков А.А.<sup>2</sup>, Шорникова Л.А.<sup>1</sup>, Родионова Е.Б.<sup>3</sup>, Гайдук И.В.<sup>4</sup>, Пробатова Н.А.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ООО «Ревмоцентр» (Москва)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

<sup>3</sup>ООО «Лечебный центр» (Москва)

<sup>4</sup>ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ (Москва)

<sup>5</sup>ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»

#### Введение/цель

Больные с болезнью Шегрена (БШ) имеют высокий риск развития неходжкинских лимфом (НХЛ). Считают, что БШ редко дебютирует в детском возрасте, и частота развития гематологических опухолей неизвестна.

**Цель:** предоставить частоту и характер гематологических осложнений в большой когорте больных болезнью Шегрена с дебютом заболеваний до 18 лет при длительном проспективном наблюдении.

#### Материалы и методы

За период наблюдения, с 1975 по 2025 г., у 174 пациент (166 женщин, 8 мужчин) БШ дебютировала в детском возрасте. У 13 (12,6%) из 103 больных (101 женщина, 2 мужчины) с динамическим наблюдением в течение 5–40 лет (медиана — 12 лет (интерквартильный размах (IQR): 7–21) диагностированы лимфомы маргинальной зоны (MZL), у 2 (1,9%) — миелолейкоз. Диагноз MZL базировался на иммуногистохимическом и молекулярном исследовании пораженных органов: резецированных — 2, биопсий околоушных желез (ОУЖ) — 8, лимфатических узлов — 8, печени — 1, трепанобиопсии — 11. Выполнялся полный спектр онкогематологического обследования. MZL/лейкозы были классифицированы согласно классификации Всемирной организации здравоохранения и стадиям экстранодальных MZL (ENMZL) по Musshoff.

#### Результаты/обсуждение

MZL наблюдались у 9 (69,25%) пациентов и представлены 8 ENMZL ОУЖ и нодальной MZL (NMZL) — в одном случае. В 5 случаях ENMZL (I стадия — 4 случая, II стадия — 1 случай) поставлены одновременно с диагнозом БШ до 18 лет. Генерализованный вариант ENMZL (III стадия — 3 пациента) и NMZL (1 случай) выявлены при динамическом наблюдении. Медиана длительности течения БШ до развития ENMZL составила 7 лет (IQR: 6–11 лет), медиана возраста в диагнозе — 18 лет (IQR: 17–23 года). Диффузные В-крупноклеточные лимфомы (ДБККЛ) поставлены у 4 пациентов с длительностью течения заболевания 20–52 лет (медиана — 28 лет). Два случая ДБККЛ с лейкоемизацией костного мозга (1 случай) и печени (1 случай) развились *de novo*, тогда как другие 2 случая были трансформированными из ENMZL. Один случай миеломоноцитарного лейкоза (женщина 54 лет) диагностирован после 49 лет течения БШ, второй — у 35-летней пациентки после 17 лет ремиссии ENMZL. У 10 (77%) из 13 пациентов заболевание дебютировало с паротита. В момент диагностики миелолимфоопролиферации у 11 (78,5%) пациентов

наблюдались тяжелые проявления ксеростомии, сухого кератоконъюнктивита, значительное увеличение больших слюнных желез, суставной синдром, поражение кожи, синдром Рейно, интерстициальное поражение легких и пурпура — у 4 (28,5%). У 5 (38,5%) пациентов наблюдались симптомы В-клеточной интоксикации. Высокая диспротеинемическая и иммунологическая активность наблюдалась при диагностике ENMZL. Значительное снижение иммунологической активности и развитие гипопротейнемии с развитием иммунодефицита IgG, IgM-3, IgA-2 наблюдались при диагностике ДБККЛ и лейкозах. В 4 (36%) из 11 случаев были иммуноглобулин-секретирующими лимфомами.

#### Выводы/заключение

В нашем исследовании частота (12,6%) и иммуноморфологические варианты НХЛ при ювенильной БШ (MZL — 8,5%, ДБККЛ — 4,1%) не отличаются от таковых у лимфопролиферации при дебюте заболевания у взрослых. Миелолифома при ювенильной БШ (1,9%), ее связь с предшествующей терапией требуют дальнейших исследований.

#### ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С ДЕБЮТОМ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Васильев В.И.<sup>1</sup>, Шорникова Н.С.<sup>1</sup>, Пальшина С.Г.<sup>1</sup>, Гайдук И.В.<sup>2</sup>, Шорникова Л.А.<sup>1</sup>, Родионова Е.Б.<sup>3</sup>, Александрова Е.Н.<sup>4</sup>, Новиков А.А.<sup>4</sup>, Сафонова Т.Н.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ООО «Ревмоцентр» (Москва)

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

<sup>3</sup>ООО «Лечебный центр» (Москва)

<sup>4</sup>ГБУЗ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ (Москва)

<sup>5</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский центр глазных болезней им. М.М. Краснова»

#### Введение/цель

Полагают, что болезнь Шегрена (БШ) дебютирует в детском возрасте редко, и в литературе отсутствуют длительные проспективные исследования БШ с дебютом в детском возрасте.

**Цель:** оценить основные причины летальных исходов у больных болезнью Шегрена, дебютировавших в детском возрасте, при длительном наблюдении в одном ревматологическом центре.

#### Материалы и методы

За период с 1975 по 2025 г. 174 пациентам (166 женщин, 8 мужчин) диагностирована БШ с дебютом в возрасте до 18 лет на основании российских критериев: наличие не менее одного из клинических проявлений (сухой кератоконъюнктивит и/или сиалографические признаки паренхиматозного паротита) и обязательное наличие лабораторных маркеров (антинуклеарный фактор +, анти-Ro/анти-La+/-, RNP70+/-, ревматоидный фактор +/-) при исключении системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии, ювенильного ревматоидного артрита и гепатобилиарных заболеваний. Медиана длительности течения БШ до постановки диагноза составила 12 (1–47) лет (межквартильный интервал (IQR): 6–17 лет). Только у 54 (30%) из 174 пациентов БШ диагностирована в детском возрасте. 103 из 174 пациентов (101 женщина,

2 мужчины) наблюдались не менее 5 лет, медиана 12 (5–40) лет (IQR: 7–21 год). Медиана периода от дебюта до летального исхода составила 27 (7–49) лет (IQR: 23–41 год). Медиана длительности наблюдения от постановки диагноза БШ до летального исхода составила 12 (1–32) лет (IQR: 8–17 лет).

#### Результаты/обсуждение

За период наблюдения погибли 15 женщин. 8 (53,3%) из 15 больных наблюдались с лимфомиелолифома-ми (НХЛ), 1 — с миелолейкозом (в 1 случае после 18-летней ремиссии НХЛ диагностирован 2-й случай миелолейкоза). В 4 (57,1%) из 7 случаев НХЛ ENMZL-лимфома слюнных желез диагностирована в детском возрасте. У 6 (40%) из 15 больных длительно присутствовали явления васкулита (ГП-3, КП-3, в том числе СМК-IgMk-2). Медиана возраста в период летального исхода составила 41 (23–66) год (IQR: 35–48 лет). Непосредственной причиной смерти больных явились: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома — 2, миелолейкоз — 2, аутоиммунные цитопении — 2, васкулит — 3 (поперечный миелит — 1, криоглобулинемический гломерулонефрит — 1, криоглобулинемический васкулит, гангрена нижних конечностей — 1), прогрессирование интерстициальных поражений легких — 2, инфекционные осложнения — 2 (сепсис), центральный рак легких — 1, центральный рак щитовидной железы — 1. Одна пациентка после 26 лет течения БШ в период летального исхода в 41 год (пневмония, сепсис) набирала клинические критерии постановки диагноза БШ + СКВ.

#### Выводы/заключение

Поздняя диагностика и отсутствие своевременно начатой патогенетически обусловленной терапии детской БШ влияют на прогноз заболевания. Прогрессирование заболевания с развитием лимфомиелолифома-ции, васкулита, аутоиммунных цитопений, интерстициальных поражений легких лежит в основе летальных исходов при дебюте БШ в детском возрасте.

#### ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ МИКРОБНО-ВИРУСНОЙ АССОЦИИИ ПРИ ПОВТОРНОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ганиева Н.А., Джураева Э.Р.

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Республика Узбекистан)

#### Введение/цель

У больных повторной ревматической лихорадкой (ПРЛ) и хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) в 25% случаев не удается выявить β-гемолитический стрептококк группы А (БГСА). В то же время целенаправленных исследований для выявления маркеров вирусной инфекции у этой группы больных, как правило, не проводилось.

**Цель:** оценить этиологическую структуру и частоту встречаемости вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций у больных повторной ревматической лихорадкой и хронической ревматической болезнью сердца.

#### Материалы и методы

Под наблюдением находилось 74 больных: 25 — с ПРЛ, 49 — с ХРБС. Всем обследованным больным исследована кровь на обнаружение антигенов стрептококка и его L-форм, стафилококка, кишечной палочки, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса



(ЦМВ), на показатели неспецифической антибактериальной и противовирусной защиты.

### Результаты/обсуждение

Согласно результатам исследований, у 76% больных ПРЛ выявлен БГСА. У 2/3 больных определена бактериальная ассоциация, когда наряду с БГСА обнаружены стафилококк и кишечная палочка в различных титрах. У 9% больных фиксирована стрептококко-вирусная ассоциация (вирусы простого герпеса или ЦМВ), а в 2% случаев, несмотря на самый тщательный поиск, этиологический фактор не установлен. Проведение активной этиологической (антистрептококковой) терапии в сочетании с иммунокоррекцией (иммуноглобулин, циклоферон, полиоксидоний, галавит и др.) способствовало нормализации показателей гуморального и клеточного иммунитета, нейтрофильного и моноцитарного фагоцитоза; также отмечено увеличение в 3–5 раз межрецидивных интервалов, предотвращены обострения ХРБС.

### Выводы/заключение

При обследовании больных с ПРЛ и ХРБС необходимо обращать внимание на особенности этиологических и патогенных факторов, учитывать вероятность стрептококко-вирусных ассоциаций, что определяет включение в терапевтический комплекс средств целенаправленной иммунокоррекции, устраняющей вторичный иммунодефицит и способствующей эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

### НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ТАРГЕТНУЮ ТЕРАПИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ:

#### ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫЕ АПТАМЕРЫ VS МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА?

Гончарова В.Е., Воробьева М.А., Соловьева А.О., Давыдова А.С., Риппинен Д.В., Королев М.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

### Введение/цель

В качестве перспективного направления терапии спондилоартритов (СпА) рассматриваются аптамеры, которые способны к высокоаффинному и специфическому связыванию с мишенью, могут быть синтезированы химическим путем, остаются стабильными в широком диапазоне температур и не требуют специальных условий хранения и перевозки.

**Цель:** оценить противовоспалительную активность аптамеров к интерлейкину (IL) 17A и его рецептору в экспериментах *in vitro* с использованием клеточных культур и *in vivo* на моделях животных.

### Материалы и методы

Методом SELEX синтезированы два 2'-фтормодифицированных РНК-аптамера, для которых ранее была показана специфичность к человеческому и мышинному интерлейкину 17A (3-4 и 21-2), а также ДНК-аптамер, связывающий рецептор IL-17A (RA). Все аптамеры были синтезированы с модификацией 3'-конца (дополнительный тимидин, присоединенный 3'-3'-фосфодиэфирной связью) для повышения устойчивости к нуклеазам. Сродство полученных аптамеров к рекомбинантному белку IL-17A подтверждено методом гетерофазного колориметрического анализа. В качестве референсного ингибито-

ра 17A выбрано зарегистрированное для клинического использования моноклональное антитело к 17A (секукинумаб). Эксперимент *in vitro* проведен с использованием выделенных от пациентов со СпА в развернутой стадии с внеаксиальными проявлениями (артрит) фибробластоподобных синовиоцитов (ФПС), мононуклеарных клеток периферической крови здорового донора (МПК), кератиноцитов человека (HaCat). Оценивались собственная цитотоксичность исследуемых веществ на клеточную линию путем оценки жизнеспособности/пролиферативной активности клеток с помощью подсчета точного количества клеток (МПК) и ядер клеток, окрашенных ДНК-интеркалирующим флуоресцентным карсителем Hoechst 33442 (ФПС), выполнения МТТ-теста (HaCat). Оценка таргетного ингибирования функциональной активности IL-17 аптамеров определена путем оценки уровня секреции IL-6, индуцированной IL-17 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для эксперимента *in vivo* были выбраны мышинные модели индуцированного артрита (протеогликан-индуцированный артрит, коллаген-индуцированный артрит, комбинированная индукция mBSA и пристан). Индукция артрита проводилась с использованием мышей линии BALB/c по опубликованным протоколам. В ходе эксперимента оценивались клинические проявления СпА путем визуальной оценки признаков воспаления (припухлость, локальная гиперемия, локальная гипертермия) и посредством проведения теста открытого поля, лабораторные маркеры воспалительной реакции (уровень С-реактивного белка) и уровень IL-17A в сыворотке крови животных методом ИФА, выполнялось гистологическое исследование тканей животных.

### Результаты/обсуждение

По результатам экспериментов *in vitro* продемонстрировано, что аптамеры к IL-17A и его рецептору подавляют функциональную активность IL-17A на том же уровне, что и терапевтическое антитело (секукинумаб). Контрольный неаптамерный олигонуклеотид такого эффекта не проявил. Цитотоксического действия на исследуемые клеточные культуры аптамеры не показали. Также продемонстрировано снижение секреции IL-6 клеточными культурами при их культивировании с аптамерами до уровня нестимулированных IL-17 клеток. На культуре ФПС отмечено аналогичное моноклональному антителу по эффективности снижение уровня IL-6 при культивировании клеток с комбинацией аптамеров к IL-17A и рецептору IL-17A. В экспериментах *in vivo* на мышинных моделях артрита показана противовоспалительная активность аптамеров к IL-17A, сопоставимая с эффектом диклофенака: снижение клинических проявлений артрита в экспериментальных группах, в том числе и статистически значимое увеличение пройденной дистанции и исследованной области при проведении теста «открытое поле».

### Выводы/заключение

По результатам проведенных экспериментов продемонстрирована первичная биологическая активность синтезированных аптамеров к IL-17A и его рецептору на клеточных культурах, показана их противовоспалительная активность в мышинных моделях индуцированного артрита. Полученные данные демонстрируют перспективность дальнейшего исследования синтезированных аптамеров к IL-17A и его рецептору в качестве возможной альтернативы моноклональным антителам.

**СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА У БОЛЬНЫХ МУЖСКОГО ПОЛА****Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В.***ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)***Введение/цель**

Системная красная волчанка (СКВ) — хроническое гетерогенное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. Частота СКВ зависит от большинства факторов: пола, этнической принадлежности, региона проживания и др. Известно, что СКВ чаще болеют женщины, а, по данным литературы, удельный вес пациентов мужского пола составляет от 4 до 20%.

**Цель:** определить провоцирующие факторы, тяжесть и первые клинические проявления заболевания у больных системной красной волчанкой мужского пола.

**Материалы и методы**

В наблюдательное ретроспективно-проспективное исследование включено 18 пациентов мужского пола с СКВ (критерии SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г.), медиана возраста — 34 [29,0; 47,0] года, посещавших в плановом порядке Клинику ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с ноября 2021 г. по май 2024 г. Заболевание на момент постановки диагноза было классифицировано как легкое, умеренное или тяжелое на основе индекса активности заболевания СКВ (SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000)): SLEDAI-2K ≤ 4 — легкое; SLEDAI-2K = 5–10 — умеренное; SLEDAI-2K ≥ 11 — высокая активность (тяжелое заболевание).

**Результаты/обсуждение**

СКВ у мужчин диагностировали в возрасте 28 [19; 37] лет, а возраст первых проявлений СКВ составил 24 [17; 34] года, продолжительность периода между первыми симптомами и диагностикой СКВ — 11 [3; 39] месяцев. Медиана продолжительности СКВ составила 4,5 [0,6; 12] года, медиана балла SLEDAI-2K на момент включения — 8,5 [6; 16], индекс повреждения (SDI (SLICC/ACR Damage Index) — 2 [1; 3] балла. Положительный семейный анамнез иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) среди родственников первой линии был обнаружен у 16,7% больных СКВ. У большинства больных (72,2%) не было связи с какими-либо провоцирующими факторами и началом СКВ, у 11,1% больных — с ультрафиолетовым излучением/инсоляцией, у 11,1% — с инфекцией, у 1 (5,6%) больного — с травмой. На момент диагностики СКВ у большинства больных наблюдалась умеренная (SLEDAI-2K = 5–10 баллов) и тяжелая/высокая (SLEDAI-2K ≥ 11 баллов) активность — у 50% и 33,3% соответственно. Легкое течение заболевания (SLEDAI-2K = 0–4 балла) выявлено у 16,7% больных СКВ. Среди первых клинических проявлений СКВ чаще наблюдались артриты (66,7%) и поражение кожи (22,2%).

**Выводы/заключение**

В нашей когорте СКВ у мужчин диагностировалась примерно через год после первых проявлений, которыми чаще всего были поражение кожи и суставов. В большинстве случаев не было специфического провоцирующего фактора, наиболее часто выявлялись: отягощенный семей-

ный анамнез ИВРЗ, ультрафиолетовое облучение/инсоляция, инфекции. У 83% больных СКВ дебют заболевания характеризовался средней и тяжелой степенью тяжести.

**ПОЛНОГЕНОМНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ ГЕНОВ *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DPB1*, *-DQB1*, *-DQA1* У БОЛЬНЫХ АРТЕРИИТОМ ТАКАЯСУ В КИРГИЗСКОЙ И РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИЯХ****Гусева И.А.<sup>1</sup>, Чанышев М.Д.<sup>2</sup>, Болотбекова А.М.<sup>3</sup>, Егорова О.Н.<sup>1</sup>, Койлубаева Г.М.<sup>3</sup>, Самаркина Е.Ю.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)*<sup>2</sup>*ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)*<sup>3</sup>*Национальный центр кардиологии и терапии имени академика М. Миррахимова (Бишкек, Кыргызстан)***Введение/цель**

Патогенез артериита Такаюсу (АТ) полностью не изучен, однако выявлена связь с некоторыми генетическими факторами, в частности с антигеном/аллелем *HLA-B\*52:01* и другими антигенами/аллелями системы *HLA*.

**Цель:** изучить распределение аллелей генов *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DPB1*, *-DQB1*, *-DQA1* у больных артериитом Такаюсу в киргизской и российской популяциях.

**Материал и методы**

В исследование «случай-контроль» включено 102 пациента с АТ и 100 лиц контрольной группы киргизской национальности, а также 36 пациентов с АТ и 160 лиц контрольной группы российской популяции. Пациенты киргизской национальности соответствовали классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматических ассоциаций (ACR/EULAR) 2022 г.; часть российских больных, отобранных для исследования до 2022 г., отвечали классификационным критериям ACR 1990 г., отобранных после 2022 г. — критериям ACR/EULAR 2022 г. Полногеномное секвенирование аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* проводилось на платформе Illumina MiSeq (США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v. 3 (Illumina, США). Для амплификации экзонов вышеперечисленных генов использовались 56 специально разработанных праймеров, содержащих на 5'-концах адаптеры Illumina для последующей индексации. Статистическая обработка данных, включающая сравнение частот аллелей *HLA* в группах пациентов с АТ с соответствующими контрольными группами, проводилась в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, Scikit-learn.

**Результаты/обсуждение**

В киргизской популяции у больных с АТ аллели *HLA-A\*24:02:01*, *B\*51:01:01* и *C\*15:02:01* выявлялись статистически значимо реже по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,02$ ). В то же время аллель *B\*52:01:01* в группе больных встречался почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (21,6% и 12,0% соответственно), однако различие не достигало уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ). Гаплотип *A\*02:01:01-B\*52:01:01-C\*12:02:02* выявлен как маркер риска АТ в киргизской популяции (отношение шансов (ОШ) — 5,3; 95%-й доверительный интервал

(95% ДИ): 1,1–24,9;  $p < 0,03$ ). В группе российских больных с АТ выявлена ассоциация с гаплотипом *A\*02:01:01-B\*13:02:01-C\*06:02:01-DPB1\*17:01:01-DQB1\*02:02:01-DRB1\*07:01:01* (ОШ=19,9; 95% ДИ: 3,5–112,7;  $p=0,000$ ). Необходимо отметить, что все аллели, входящие в этот гаплотип, также имели статистически значимое повышение частот у больных АТ по сравнению с контролем ( $p=0,000$ ). Частота аллеля *B\*52:01:01* была повышена у больных АТ по сравнению с контролем (11,1% и 4,4% соответственно), однако различие не достигало уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

#### Выводы/заключение

В пилотном исследовании изучено 7 основных генов и их аллелей системы HLA у больных артериитом Такаясу в киргизской и российской популяциях. По предварительным результатам выявлено различие в частоте аллеля *B\*52:01:01* в киргизской и российской популяциях здорового контроля, что может оказывать определенное влияние на различную распространенность и заболеваемость АТ в Киргизии и России.

#### ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ БИОПСИИ СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКИ СУСТАВА В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: АНАЛИЗ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК

Данилова А.Н., Омельченко В.О., Акимова А.А., Карпов М.А., Овчинников В.С., Королев М.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

#### Введение/цель

Несмотря на успехи современной терапии, у части пациентов с ревматоидным артритом (РА) сохраняется устойчивая воспалительная активность, что актуализирует поиск надежных прогностических маркеров. Все большее внимание уделяется морфологическим особенностям синовиальной оболочки и субпопуляционному составу лимфоцитов в периферической крови, однако существующие данные остаются противоречивыми.

**Цель:** изучение ассоциаций между показателями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток в синовиальной оболочке сустава и периферической крови при различной активности ревматоидного артрита.

#### Материалы и методы

В исследование включены 52 пациента: 40 пациентов с РА и 12 – с остеоартритом (ОА), в качестве группы сравнения. Проводилось общеклиническое обследование больных, оценка активности заболевания (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), комплексные индексы активности), оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. У больных РА с синовитом коленного сустава выполнялась тонкоигольная биопсия синовиальной оболочки сустава под ультразвуковым контролем. У пациентов с ОА забор материала проводился при проведении артротомии/эндопротезировании коленного сустава. Проводилась стандартная гистологическая подготовка, окраска гематоксилином-эозином, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью выявления отдельных субпопуляций иммунных клеток.

#### Результаты/обсуждение

В исследование были включены 40 пациентов с верифицированным РА (медиана возраста – 55 лет, длительность заболевания – 11 лет) и 12 пациентов с ОА в качестве группы сравнения. У больных РА преобладали умеренная и высокая активность (45% и 42,5% соответственно), III рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру (57,5%) и серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (72,5%). Уровни СОЭ и СРБ были статистически значимо выше, чем в группе ОА ( $p < 0,001$ ). При выполнении тонкоигольной аспирационной биопсии не зафиксировано ни одного осложнения, что подтверждает безопасность и доступность метода. У больных РА с умеренной и высокой активностью в ткани выявлено большее содержание лимфоцитов по сравнению с низкой активностью и ОА, тогда как при низкой активности преобладали макрофаги и фибробласты. По данным ИГХ-исследования, содержание  $CD4^+$  Т-лимфоцитов возрастало с увеличением активности воспаления. В периферической крови пациентов с РА по сравнению с группой ОА выявлено повышение активированных Т-лимфоцитов ( $HLA-DR^+$ ) и  $CD4^+$  Т-хелперов при общем снижении  $CD8^+$  цитотоксических Т-клеток и  $CD19^+CD5^+$  В1-клеток. При высокой активности заболевания отмечено снижение абсолютного числа  $CD4^+$  Т-клеток, естественных киллерных (NK) клеток ( $CD16^+CD56^+$ ) и В1-клеток. Корреляционный анализ выявил обратную зависимость содержания  $CD4^+$  Т-клеток, NK-клеток и лимфоцитов в периферической крови от показателей воспаления (СОЭ, СРБ) и клинической активности (индексы CDAI (Clinical Disease Activity Index), DAS28 (Disease Activity Score 28)). Полученные данные отражают связь между клеточным составом синовиальных инфильтратов, субпопуляционным составом иммунокомпетентных клеток в периферической крови и активностью заболевания.

#### Выводы/заключение

У больных ревматоидным артритом была выявлена положительная корреляция количества Т-хелперов ( $CD4^+$ ) в синовиальной оболочке сустава с активностью заболевания, при этом в периферической крови наблюдались обратные изменения.

#### АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ БАЗИСНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА РИСК НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПО ДАННЫМ РЕГИСТРА МЕРА

Джауари М.С., Жилиев Е.В., Клименко А.А.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

#### Введение/цель

Низкоэнергетические переломы (НЭП) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) случаются в 1,6 раза чаще, чем у лиц без РА. Значительную роль в повышении риска НЭП при РА играет аномальная активность остеокластов, клеток макрофагального ряда. Можно ожидать, что базисные противоревматические препараты (БПРП), прямо или косвенно воздействуя на остеокласты, могут модифицировать болезнь-ассоциированный риск НЭП.

**Цель:** изучение предикторов низкоэнергетических переломов у пациентов с ревматоидным артритом.



**Материалы и методы**

Клиническое исследование по типу «случай-контроль» включало 87 пациентов с РА, наблюдаемых в рамках Московского Единого Регистра Артритов (МЕРА), получающих лечение генно-инженерным биологическим препаратом (ГИБП) или таргетным синтетическим базисным противовоспалительным препаратом (тсБВПВ). В основную группу вошли пациенты, перенесшие НЭП после установления диагноза РА. В контрольную – пациенты, сопоставленные по возрасту ( $\pm 5$  лет), полу, дозе принимаемых на момент последнего завершённого визита глюкокортикоидов. Изучался период от начала заболевания до наступления события (НЭП) в основной группе, и тот же по продолжительности – у сопоставленных контрольных пациентов. Производился осмотр, сбор анамнеза, анализ лекарственной терапии РА и остеопороза.

**Результаты/обсуждение**

Однофакторную связь с фактом перелома показали: индекс массы тела, вес, семейное положение, характер начала заболевания (острое или постепенное), припухлость суставов кистей, боль в грудном отделе позвоночника в дебюте заболевания, боль в области крестца в течение заболевания. Прямым пошаговым отбором переменных в рамках линейнологистической модели выделены статистически значимо и взаимонезависимо связанные с риском НЭП показатели: семейное положение – замужние/женатые (отношение шансов (ОШ) – 18,4; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,99–112,65;  $p=0,002$ ), острое начало заболевания (ОШ=0,213; 95% ДИ: 0,056–0,804;  $p=0,023$ ), припухлость суставов кистей в дебюте заболевания (ОШ=0,198; 95% ДИ: 0,047–0,829;  $p=0,027$ ), низкий вес (ОШ=0,914; 95% ДИ: 0,852–0,980;  $p=0,011$ ). При оценке длительности приема лекарственных препаратов в полученной модели (с поправкой на вышеуказанные показатели) связь со снижением риска показали длительность применения лефлуномида (ОШ=0,75; 95% ДИ: 0,59–0,95;  $p=0,015$ ) и этанерцепта (ОШ=0,42; 95% ДИ: 0,19–0,93;  $p=0,031$ ).

**Выводы/заключение**

В исследование по методу «случай-контроль» у пациентов с РА, получающих селективные иммуносупрессоры, в условиях реальной клинической практики, при анализе с поправкой на выявленные значимые конфаундеры, обнаружена значимая связь между длительностью применения лефлуномида и этанерцепта и снижением риска переломов (на 25% и 58% на год лечения соответственно).

**СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ СКЛЕРОСТИНА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТИ У ЖЕНЩИН С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Добровольская О.В., Самаркина Е.Ю.,  
Диатроптова М.А., Козырева М.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

**Введение/цель**

В настоящее время обеспеченность денситометрами в России недостаточна, в связи с чем актуален поиск биохимических маркеров для диагностики остеопороза (ОП). Склеростин – регулятор метаболизма костной ткани – оказывает ингибирующее действие на активность остеобластов.

**Цель:** изучить взаимосвязь между уровнем склеростина и минеральной плотностью кости (МПК) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы**

В исследование включены 163 женщины в возрасте от 40 до 75 лет с подтвержденным РА и отсутствием других заболеваний с отрицательным остеотропным влиянием. Всем пациенткам проведены определение уровня склеростина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для оценки МПК в поясничном отделе позвоночника ( $L_1-L_4$ ), шейке бедра (ШБ) и проксимальном отделе бедра (ПОБ).

**Результаты/обсуждение**

Медиана возраста обследованных лиц составила 61 [52; 66] год, длительности РА – 8 [3; 14] лет. ОП диагностирован у 63 (38,7%) пациенток, у которых уровень склеростина составил 17,4 [15,0; 25,9] пмоль/л, что было статистически значимо меньше, чем у женщин без ОП – 28,7 [20,6; 33,6] пмоль/л ( $p<0,001$ ). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем склеростина и МПК  $L_1-L_4$  ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ), МПК ШБ ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ) и МПК ПОБ ( $r=0,20$ ;  $p=0,011$ ). Линейный регрессионный анализ с поправкой на возраст и индекс массы тела продемонстрировал независимую ассоциацию уровня склеростина с МПК  $L_1-L_4$  ( $\beta=0,28$ ;  $p=0,017$ ) и МПК ШБ ( $\beta=0,25$ ;  $p=0,028$ ).

**Выводы/заключение**

Неоднозначные ассоциации между уровнем склеростина в сыворотке крови и МПК не позволяют в настоящее время рассматривать этот маркер как диагностический для выявления ОП у женщин с РА.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ БАРИЦИТИНИБА В ЛЕЧЕНИИ DIFFICULT-TO-TREAT РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ПО ДАННЫМ МОСКОВСКОГО РЕГИСТРА ПАЦИЕНТОВ С ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

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

ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр  
Больница 52 Департамента здравоохранения  
города Москвы»

**Введение/цель**

Несмотря на значительный прогресс в терапии, до 10–20% пациентов формируют трудно поддающуюся лечению форму ревматоидного артрита (D2TRA, difficult-to-treat rheumatoid arthritis). Барицитиниб – селективный ингибитор Янус-киназ (JAK1/2), одобренный для лечения РА, продемонстрировавший в клинических исследованиях способность снижать воспалительную активность и улучшать функциональный статус пациентов. Однако данные о его эффективности у больных D2TRA в реальной практике ограничены.

**Цель:** оценить клинико-демографические характеристики и терапевтическую эффективность барицитиниба у пациентов с D2TRA в условиях реальной клинической практики г. Москвы.

**Материалы и методы**

Проведен ретроспективный анализ данных Московского регистра пациентов с иммунновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) и аутоиммунными воспалительными заболеваниями (АВЗ), получавших генно-ин-

женерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные синтетические препараты, включая барицитиниб, за период с 19 августа 2021 г. по 26 декабря 2024 г.

### Результаты/обсуждение

Из 188 пациентов, получавших барицитиниб, критериям D2TRA соответствовали 17 человек. В этой когорте преобладали женщины — 14 (82,4%) против 3 (17,6%) мужчин. У 13 (76,5%) пациентов выявлен ревматоидный фактор (РФ), у 15 (88,2%) — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), при этом одновременно РФ и АЦЦП были положительными у 13 пациентов. Все пациенты имели ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет и ожирение; хроническая обструктивная болезнь легких выявлена у 94,1%, артериальная гипертензия — у 64,7%. На фоне терапии барицитинибом отмечено выраженное снижение как клинических, так и лабораторных показателей активности. Число припухших суставов уменьшилось с  $1,12 \pm 1,2$  на визите 1 до  $0,29 \pm 0,6$  на визите 3 ( $-74,1\%$ ;  $p < 0,05$ ), число болезненных суставов — с  $4,06 \pm 1,8$  до  $1,64 \pm 1,5$  ( $-59,6\%$ ;  $p < 0,05$ ). DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов) снизился с 3,93 до 3,21 ( $-18,3\%$ ), DAS28-СРБ (DAS с определением С-реактивного белка) — с 3,20 до 2,44 ( $-23,8\%$ ), CDAI (Clinical Disease Activity Index) — с 13,65 до 8,93 ( $-34,6\%$ ), SDAI (Simplified Disease Activity Index) — с 15,26 до 9,25 ( $-39,4\%$ ).

### Выводы/заключение

Барицитиниб способен эффективно снижать активность заболевания и оптимизировать сопутствующую терапию у пациентов с трудно поддающимся лечению РА. Будущие исследования должны фокусироваться на сравнении барицитиниба с другими ингибиторами JAK и биопрепаратами в D2TRA-популяции, а также оценивать влияние на качество жизни и экономическую эффективность лечения.

### ВЗАИМОСВЯЗЬ ВИТАМИНА D И ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Колесникова К.В., Глухова С.И., Алексеева О.Г., Кудинский Д.М., Самаркина Е.Ю., Алексеева Л.И., Лиля А.М.  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

### Введение/цель

Роль витамина D в происхождении и развитии остеоартрита (ОА) до сих пор не ясна, однако она может иметь важное значение как для диагностики, так и для своевременного назначения терапии.

**Цель:** изучить взаимосвязь витамина D и остеоартрита коленных суставов (КС).

### Материалы и методы

В исследование включена 171 пациентка в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА КС I–III стадий (по Kellgren — Lawrence), подписавшая информированное согласие. Средний возраст —  $53,5 \pm 9,94$  года, индекс массы тела (ИМТ) —  $29,8 \pm 6,4$  кг/м<sup>2</sup>, длительность заболевания — 3 [1; 7] года. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в КС по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), показатели WOMAC (Western Ontario and McMaster

Universities Osteoarthritis Index) — индекса, оценивающего состояние больных ОА, KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score) — шкалы оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни), общего состояния здоровья пациента (ОСЗП) и сведения о сопутствующих заболеваниях. Всем пациентам проводились лабораторное обследование, стандартная рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) коленных суставов (WORMS, Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score). Статистическая обработка материала проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

### Результаты/обсуждение

Нормальные значения витамина D ( $\geq 30$  нг/мл) были выявлены у 62 (36,3%) пациентов (группа 1), пониженные ( $< 30$  нг/мл) — у 109 (63,7%), в т. ч. недостаточность (20–30 нг/мл) — у 66 (38,6%) пациентов (группа 2), дефицит ( $< 20$  нг/мл) — у 43 (25,1%) пациентов (группа 3). Больные трех групп были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, однако пациенты из групп 2 и 3 по сравнению с пациентами группы 1 имели статистически значимо большие вес, ИМТ, показатели боли по ВАШ, WOMAC, ОСЗП, хуже данные по индексу KOOS. У них чаще наблюдались ОА тазобедренных суставов и суставов кистей, клинически выявленный синовит, плоскостопие и гипотрофия четырехглавых мышц; меньшее количество больных занимались лечебной физкультурой (ЛФК); у них чаще наблюдались сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, гипертриглицеридемией, артериальная гипертензия. Также у данных пациентов статистически значимо чаще регистрировались более высокие концентрации С-реактивного белка, лептина, гликированного гемоглобина, глюкозы, щелочной фосфатазы. При УЗИ чаще выявлялись меньшие размеры хрящевой ткани как по переднемедиальной, так и по переднелатеральной поверхностям коленного сустава; при МРТ — чаще остейт в медиальных мышечках бедренной (БК) и большеберцовых (ББК) костях ( $p < 0,05$  для всех значений). Анализ корреляций по Спирмену подтвердил взаимосвязь между недостаточностью/дефицитом витамина D и следующими показателями (табл. 1).

**Таблица 1.** Коэффициенты корреляции между недостаточностью/дефицитом витамина D и факторами, связанными с остеоартритом

Параметры	r	p
Вес	–0,29	<b>0,03</b>
ИМТ	–0,35	<b>0,002</b>
Рентгенологическая стадия ОА	–0,26	<b>0,002</b>
ОА тазобедренных суставов	–0,34	<b>0,00005</b>
ОА суставов кистей	–0,28	<b>0,00006</b>
Синовит клинически	–0,25	<b>0,003</b>
Гипотрофия четырехглавой мышцы	–0,22	<b>0,01</b>
Плоскостопие	–0,19	<b>0,02</b>
Боль по ВАШ	–0,29	<b>0,04</b>
Боль по WOMAC	–0,29	<b>0,04</b>
Функциональные нарушения по WOMAC	–0,33	<b>0,03</b>
Суммарный WOMAC	–0,32	<b>0,02</b>
Суммарный KOOS	0,23	<b>0,02</b>
ОСЗП	–0,27	<b>0,01</b>
ЛФК	0,24	<b>0,003</b>
Размер хряща по переднемедиальной поверхности	0,20	<b>0,04</b>
Остейт в медиальном мышечке БК	–0,29	<b>0,01</b>
Остейт в медиальном мышечке ББК	–0,12	<b>0,02</b>

**Выводы/заключение**

Недостаточность/дефицит витамина D ассоциируются с более тяжелым течением ОА КС. Лечебные мероприятия, направленные на восстановление уровня витамина D и на выделенные факторы, могут благоприятно влиять на течение заболевания.

**ГАЛЕКТИНЫ-1, 3, 9 И ГЕННЫЙ АВТОГРАФ ИНТЕРФЕРОНА I ТИПА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?**

**Кондратьева Л.В., Панафилина Т.А., Горбунова Ю.Н., Диатроптов М.Е., Четина Е.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)*

**Введение/цель**

Для оптимизации научных исследований и внедрения в реальную клиническую практику необходимы простые серологические биомаркеры, с помощью которых можно было бы косвенно оценивать генный автограф интерферона I типа (IFNGS) при системной красной волчанке (СКВ) и других системных заболеваниях соединительной ткани.

**Цель:** определить, существует ли взаимосвязь между уровнями галектинов-1, -3, -9 в сыворотке крови и IFNGS у пациентов с системной красной волчанкой.

**Материалы и методы**

В исследование включены 43 пациента (38 женщин и 5 мужчин) с СКВ. Медиана возраста составила 31 [23; 41] год, медиана длительности заболевания — 24 [1; 96] месяца. Высокую и очень высокую активность СКВ (SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) >10) имели 25,6% больных, умеренную (SLEDAI-2K=5–10) — 44,2%, низкую (SLEDAI-2K=0–4) — 30,2%. Терапия СКВ включала: глюкокортикоиды — у 72,1%, гидроксихлорохин — у 69,8%, иммуносупрессанты — у 35,9% пациентов. В контрольную группу вошли 20 человек без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными СКВ. IFNGS оценивали по экспрессии интерферон-индуцированных генов *MX1*, *RSAD2*, *EPSTII*, которую измеряли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Если средний уровень экспрессии указанных генов у больного превышал таковой в группе контроля, IFNGS считали «положительным», если нет — «отрицательным». Уровни галектинов-1, -3, -9 определяли в сыворотке крови больных СКВ иммуноферментным методом (реактивы Cloud-Clone Corp., Китай).

**Результаты/обсуждение**

«Положительный» IFNGS выявлен у 33 (76,7%) из 43 пациентов с СКВ. Участники исследования из этой подгруппы не отличались по полу, возрасту, длительности и активности заболевания (по SLEDAI-2K) от больных с «отрицательным» IFNGS ( $p>0,05$  во всех случаях). Концентрации галектина-1 и галектина-3 были сопоставимы у пациентов с «положительным» и «отрицательным» IFNGS (1,37 [0,91–3,13] против 1,31 [0,96–1,57] нг/мл ( $p=0,77$ ) и 1,37 [1,07–1,81] против 1,17 [0,98–1,3] нг/мл ( $p=0,26$ ) соответственно), а уровень галектина-9 оказался выше у больных с гиперэкспрессией генов (0,004 [0,001–0,22] против 0,001 [0,001–0,001] пг/мл;  $p=0,028$ ). При проведении ROC-анализа возможности использования уровня га-

лектин-9 в качестве маркера «положительного» IFNGS площадь под кривой (AUC) составила 0,729 (95% ДИ: 0,568–0,890;  $p=0,03$ ) с точкой отсечения 0,0025 пг/мл (чувствительность 57,6%, специфичность 90%).

**Выводы/заключение**

У пациентов с СКВ сывороточная концентрация галектина-9, но не галектинов-1 и -3 была связана с гиперэкспрессией генов, индуцируемых интерфероном I типа. Уровень галектина-9  $\geq 0,0025$  пг/мл предсказывал «положительный» IFNGS с высокой специфичностью, однако с достаточно низкой чувствительностью, поэтому не мог служить единственным сурrogатным серологическим биомаркером данного статуса.

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ**

**Корабоева Ф.У., Беляева Е.А.**

*Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Республика Узбекистан)*

**Введение/цель**

Метаболические нарушения у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями проявляются резистентностью к инсулину, сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией, дислипотеинемией с гипертриглицеридемией, сниженным уровнем липопротеидов высокой плотности, нарушениями пуринового обмена.

**Материалы и методы**

Проведен анализ историй болезни 76 пациентов в возрасте от 56 до 84 лет (средний возраст  $68 \pm 6,2$  года) с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), лечившихся в кардиологическом отделении, проанализированы биохимические показатели, отражающие пуриновый, липидный и углеводный обмен. Все исследуемые пациенты имели диагностированную артериальную гипертензию.

**Результаты/обсуждение**

Из 76 пациентов повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был выявлен у 52 (68,4%), из них у 10 (19,2%) ранее диагностирована подагра, в т. ч. у 8 — рецидивирующая, у 2 — тофусная форма, остальные 46 (81,8%) человек имели бессимптомную гиперурикемию ( $583 \pm 67,4$  мкмоль/л). В этой группе пациентов гликемия натощак  $>6,1$  ммоль/л выявлялась у 36 (78,2%) пациентов, из них диагноз сахарного диабета 2-го типа был установлен ранее в 20 (55,5%) случаях. Среди 24 (31,5%) пациентов с нормоурикемией гликемия натощак  $>6,1$  ммоль/л определялась у 9 (37,5%), из них 3 (33,3%) пациента имели установленный диагноз сахарного диабета 2-го типа; межгрупповые различия статистически значимы. В липидограмме у пациентов с бессимптомной гиперурикемией отмечались следующие показатели (ммоль/л): общий холестерин (ОХС) —  $6,2 \pm 1,1$ , липопротеины низкой плотности (ЛПНП) —  $4,1 \pm 0,4$ , липопротеины высокой плотности (ЛПВП) —  $0,6 \pm 0,2$ , триглицериды (ТГ) —  $4,0 \pm 0,8$ . В группе пациентов с нормоурикемией показатели липидной панели следующие (ммоль/л): ОХС —  $6,0 \pm 1,3$ , ЛПНП —  $3,1 \pm 1,0$ , ЛПВП —  $0,8 \pm 0,3$ , ТГ —  $2,1 \pm 0,4$ . Все госпитализированные пациенты получали статины и/или эзетимиб с низкой степенью комплаентности.

**Выводы/заключение**

В исследуемой группе пациенты с бессимптомной гиперурикемией более чем в 2 раза чаще, чем лица с нормоурикемией, имели нарушение гликемии натощак, связанное



с инсулинрезистентностью и гиперинсулинизмом. У лиц с ХСН и гиперурикемией отмечен более высокий уровень ТГ и ЛПНП, несмотря на применение статинов.

#### МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА ПОЗДНИХ СТАДИЙ

**Корочина К.В., Чернышева Т.В., Корочина И.Э.**  
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Оренбург)

##### Введение/цель

Клинико-патогенетическая вариабельность остеоартрита (ОА) имеет молекулярно-генетические предпосылки.

Цель: изучить влияние наиболее актуальных SNP-полиморфизмов генов на клинические особенности гонартроза поздних стадий.

##### Материалы и методы

В исследование включено 44 пациента с гонартрозом III–IV стадий, поступивших на операцию тотального эндопротезирования коленного сустава. У каждого больного было выполнено общеклиническое (сбор жалоб, анамнеза), клинико-функциональное (опросники KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), WOMAC ((Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), ВАШ (визуально-аналоговая шкала)), молекулярно-генетическое (SNP-полиморфизмы генов *GDF-5* rs143384, *TGFA* rs3771501, *FGFR1* rs13317, *TGFB1* rs75621460, *COMP* rs18758455, *MMP-13* rs2252070, *MMP-3* rs650108 с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени) исследование, рентгенологическая верификация стадии заболевания. Результаты обработаны статистически.

##### Результаты/обсуждение

Исследованием были охвачены 8 (18%) мужчин и 36 (82%) женщин. Средний возраст пациентов составил 65 [59; 72] лет. Наибольшее выраженный полиморфизм обнаружен у следующих генов: rs143384 гена *GDF-5* (генотип G/G – 4 (9%) пациентов, G/A – 35 (80%), A/A – 5 (11%)), rs3771501 гена *TGFA* (генотип A/A – 6 (14%), A/G – 23 (52%), G/G – 15 (34%)), rs13317 гена *FGFR1* (генотип T/T – 6 (14%), T/C – 24 (54%), C/C – 14 (32%)), rs650108 гена *MMP-3* (генотип G/G – 21 (48%), G/A – 15 (34%), A/A – 8 (18%)). При сопоставлении результатов молекулярно-генетического исследования и клинических данных было выявлено, что наличие мажорного аллеля А гена *GDF-5* (генотипы A/A, A/G) ассоциируется с более ранним возрастом пациентов ( $p=0,108$ ), женским полом ( $p=0,121$ ), более выраженной болью по шкале WOMAC ( $p=0,084$ ). При анализе SNP-полиморфизма rs3771501 гена *TGFA* было выявлено, что пациенты, имеющие аллель А в генотипе, характеризовались большей длительностью ОА ( $p=0,179$ ), более выраженной скованностью суставов по WOMAC ( $p=0,152$ ), функциональными нарушениями по WOMAC ( $p=0,187$ ), более выраженными симптомами по KOOS ( $p=0,050$ ). Пациенты с ОА коленного сустава с аллелем С гена *FGFR1* характеризовались более ранним возрастом дебюта заболевания ( $p=0,13$ ), наименьшей длительностью ОА ( $p=0,070$ ), выраженными симптомами по шкале KOOS ( $p=0,058$ ). Наличие аллеля А гена *MMP-3* ассоциировалось с гонартрозом у женщин ( $p=0,045$ ), более высоким индексом массы тела ( $p=0,099$ ),

более выраженной скованностью по WOMAC ( $p=0,059$ ), функциональными нарушениями по WOMAC ( $p=0,104$ ) и KOOS ( $p=0,149$ ).

##### Выводы/заключение

Выявлен ряд особенностей клинической картины ОА коленного сустава в зависимости от SNP-полиморфизмов генов. Наличие аллеля А гена *GDF-5* (rs143384), аллеля А гена *TGFA* (rs3771501), аллеля С гена *TGFR1* (rs13317), аллеля А гена *MMP-3* (rs650108) значительно увеличивает риск развития и неблагоприятного клинического течения гонартроза.

#### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИНТЕРЛЕЙКИНА 6 И ЯНУС-КИНАЗ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**Лапкина Н.А., Баранов А.А., Колюшко А.А., Речкина О.П., Абайтова Н.Е., Левшин Н.Ю.**  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Ярославль)

##### Введение/цель

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важное значение играет дисбаланс анти- и провоспалительных цитокинов с преобладанием выработки последних, которые являются мишенями для современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Цель: оценить значение клинических и лабораторных показателей у больных ревматоидным артритом до назначения им терапии ингибитором интерлейкина (ИЛ) 6 олоклизумабом (ОКЗ), ингибиторами янус-киназ тофацитинибом (ТОФА) и упадацитинибом (УПА) для прогнозирования эффективности терапии.

##### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 30 пациентов с диагнозом РА (согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2010 г.), с развернутой стадией заболевания, умеренной или высокой активностью болезни, неэффективностью предшествующей терапии БПВП и ГИБП в течение не менее 6 месяцев. 10 человек находились на терапии ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели; 10 пациентов получали ТОФА в дозе 5 мг 2 раза в день; 10 пациентов принимали УПА в дозе 15 мг 1 раз в день. До начала лечения в сыворотке крови исследовали концентрацию цитокинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-25, ИЛ-31, ИЛ-33, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерферона (ИНФ)  $\gamma$ , sCD40L, – с помощью мультиплексной технологии xMAP (BIO-RAD, США).

##### Результаты/обсуждение

На фоне терапии ОКЗ, УПА, ТОФА через 3 и 6 месяцев лечения по сравнению с исходным отмечено статистически значимое снижение клинических проявлений активности РА – частоты болезненных и припухших суставов ( $p<0,05$ ), индексов активности РА (DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index)) ( $p<0,01$ ),

а также лабораторных показателей воспаления — СОЭ ( $p < 0,05$ ) и С-реактивного белка (СРБ;  $p < 0,01$ ). До лечения у 9 (30,0%) больных наблюдалась умеренная и у 21 (70,0%) — высокая активность РА (по DAS28-СОЭ). Через 3 и 6 месяцев терапии в зависимости от активности РА по индексу DAS28-СОЭ все пациенты были разделены на две группы. Первую группу составили больные, достигшие ремиссии и/или низкой активности болезни через 3 месяца ( $n=10$ ) и через 6 месяцев ( $n=9$ ); во вторую вошли пациенты с умеренной и/или высокой активностью заболевания через 3 и 6 месяцев ( $n=20$ ). На момент начала терапии возраст больных, у которых через 3 и 6 месяцев сохранялась умеренная/высокая активность РА, был статистически значимо выше, чем у пациентов в группе сравнения. До начала терапии значения СРБ, СОЭ, ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду статистически значимо не различались между сравниваемыми группами при оценке активности РА через 3 и 6 месяцев. При оценке эффективности терапии через 3 месяца статистически значимых различий между сравниваемыми группами в концентрациях исследуемых цитокинов до начала лечения не отмечено. У пациентов, у которых через 6 месяцев сохранялась умеренная/высокая активность РА, до начала лечения значения ИЛ-10, ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$  и ИНФ- $\gamma$  были статистически значимо выше, чем в группе с ремиссией/низкой активностью. Гиперпродукция ИЛ-33 в начале терапии показала диагностическую значимость для прогнозирования сохраняющейся через 6 месяцев умеренной/высокой активности РА (AUC — 0,72; диагностическая чувствительность (ДЧ) — 55,0%; диагностическая специфичность (ДС) — 88,9%;  $p=0,006$ ) и увеличение вероятности ее наличия (отношение шансов — 9,77; 95% ДИ: 1,02–93,50;  $p=0,04$ ).

#### Выводы/заключение

При РА снижение эффективности ингибиторов ИЛ-6 и/или Янус-киназ наблюдается с увеличением возраста больных при более высоких значениях ИЛ-10, ИЛ-17F, ФНО- $\alpha$ , ИНФ- $\gamma$  и гиперпродукции ИЛ-33 на момент начала терапии.

#### ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТИ У ЖЕНЩИН СТАРШЕ 70 ЛЕТ

Логачев В.А., Аввакумова М.Н., Пихлак А.Э.  
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»  
Минздрава России (Москва)

#### Введение/цель

Определение минеральной плотности кости (МПК) играет ключевую роль в диагностике и оценке риска развития остеопороза (ОП).

**Цель:** анализ динамики минеральной плотности кости у женщин старше 70 лет по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA).

#### Материалы и методы

В исследование включена 1431 женщина в возрасте от 70 до 103 лет. Пациентки наблюдались с 2003 по 2025 г. в кабинете профилактики и лечения остеопороза Социально-реабилитационного центра ветеранов (СРЦ) имени В.Г. Михайлова (Москва). Отбор осуществлялся методом анкетирования с определением вероятности риска переломов. Длительность наблюдения зависела от кратности пребывания в СРЦ и составляла от 1,5 лет до 21 года. Проводилось от 2 до 11 исследований DXA (поясничный отдел

позвоночника, проксимальный отдел бедра, дистальный отдел предплечья) с оценкой динамики МПК и с интервалами между исследованиями от 1 года до 8 лет. МПК оценивалась по наименьшему Т-критерию (динамика  $\pm 2\%$  рассматривалась как стабилизация процесса). Обследование и лечебно-профилактические мероприятия осуществлялись в соответствии с актуальными клиническими протоколами. При обработке данных применялся метод многофакторного дисперсионного анализа.

#### Результаты/обсуждение

В целом частота ОП в исследуемой когорте женщин на начальном этапе составила 84,3% (с последовательным увеличением в каждой возрастной группе: 70–74 года — 78,4%; 75–79 лет — 80,9%; 80–84 года — 85,9%; 85–89 лет — 88,3%; более 90 лет — 94,1%). При этом были выявлены определенные особенности в отдельных областях скелета: отмечено прогрессивное снижение значений МПК в дистальном отделе предплечья недоминантной руки и умеренное повышение в поясничном отделе позвоночника. Оценка динамики МПК проведена у 896 женщин (62,6% от включенных в исследование). Причем 76 пациенток не вошли в дальнейшее исследование ввиду выявленных выраженных дегенеративно-дистрофических изменений и артефактов преимущественно в поясничном отделе позвоночника. При анализе результатов первой и заключительной DXA отмечено снижение МПК у 347 (38,7%) человек; повышение МПК — у 303 (33,8%); стабилизация — у 246 (27,5%).

#### Выводы/заключение

Проведенный ретроспективный анализ динамики МПК у женщин старших возрастных групп, наблюдавшихся в СРЦ, выявил повышение или стабилизацию МПК у 61,3%. Полученные данные можно расценивать как положительный результат многолетних лечебно-профилактических мероприятий. При этом необходимо учитывать развитие с возрастом эктопической кальцификации и дегенеративных изменений скелета, приводящих к некорректным (завышенным) результатам DXA. Использование дополнительного сканирования области дистального отдела предплечья может быть полезно в случаях, когда данные аксиальной DXA (прежде всего поясничного отдела позвоночника) не позволяют получить полную картину состояния костной ткани.

#### ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЗМА ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БПВП И ГИБП

Меньшикова И.В., Мусаева Л.М., Апполонова С.А., Шестакова К.М.  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
(Москва)

#### Введение/цель

Целью лечения ревматоидного артрита (РА) является достижение ремиссии или стойкой низкой активности болезни. Поздняя диагностика, несвоевременная коррекция терапии при ее неэффективности или развитии побочных действий, недостаточное взаимодействие врача и пациента затрудняют достижение поставленной цели лечения. Поиск новых предикторов ответа на терапию является важной задачей современной ревматологии.

Фармакометаболизм может способствовать выявлению и предсказанию межиндивидуальных различий в ответе на терапию.

**Цель:** определить потенциальные предикторы ответа на базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) у больных ревматоидным артритом.

#### **Материалы и методы**

Обследовано 105 больных РА (диагноз установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 2010 г.), разделенных на три равные группы: РА-de novo (без терапии), РА-БПВП и РА-ГИБП, — сопоставимые по полу, возрасту и индексу массы тела. Большинство пациентов были серопозитивными по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, имели 2–3-ю рентгенологическую стадию и 2–3-й функциональный класс. Две трети пациентов получали метотрексат, 1/3 — лефлуномид, около 25% — глюкокортикостероиды во 2-й и 3-й группах. Среди ГИБП 42% получали ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , 23% — ингибиторы интерлейкина 6, 25% — ритуксимаб. Группу контроля составили 32 здоровых добровольца. Анализ 85 метаболитов с использованием смеси изотопно-меченых стандартов выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией во всех исследуемых группах.

#### **Результаты/обсуждение**

При сравнительном анализе метаболомного профиля пациентов всех групп РА и здоровых выявлено: статистически значимое снижение метаболитов, отражающих системное воспаление, в группах РА-БПВП и РА-ГИБП по сравнению с нелечеными больными и достижение уровней здоровых лиц в последней группе для пролина, гистидина и ацилкарнитина C18-ОН. Аналогичные данные были получены для метаболитов, отражающих костно-деструктивные изменения: значения пролина, гидроксипролина, аденозина, тирозина и суммы лейцин + изолейцин практически совпадали с уровнями здоровых лиц в группе РА-ГИБП. Подобные изменения зафиксированы также для метаболитов, отражающих неоангиогенез: пролина, валина, гистидина, аспрагина и аденозина. Выявлены сниженный по сравнению со здоровыми уровень ксантуриновой кислоты, отражающей противовоспалительные свойства, в группе РА-de novo, и нормализация этого метаболита при приеме БПВП и ГИБП. Через 6 мес. проанализирована динамика метаболитов у больных группы РА-de novo, которым назначена базисная терапия. Выделен 21 пациент с недостаточной эффективностью терапии, у которого отмечено повышение аминокислот (аспартата, глутамата, отношения фенилаланин/тирозин), хинолиновой кислоты и снижение ацилкарнитинных (C8 и C10-1), а также бетаина, триптофана и отношения кинурениновой/хинолиновой кислот. Панель этих метаболитов может служить предиктором плохого ответа на терапию.

#### **Выводы/заключение**

Выявлена панель метаболитов, свойственных РА и отражающих процессы системного воспаления, костной деструкции и неоангиогенеза. Изменение этих маркеров у пациентов, получающих БПВП или ГИБП, до уровней здоровых лиц может служить показателем эффективности терапии РА. Повышенные или сниженные уровни других значимых метаболитов могут быть рекомендованы в качестве предикторов недостаточного ответа на БПВП.

#### **ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛОМНОГО ПРОФИЛЯ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

**Меньшикова И.В., Мусаева Л.М., Апполонова С.А., Шестакова К.М.**

*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»*

*Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва)*

#### **Введение/цель**

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в диагностике и расширении возможностей лекарственной терапии в последние десятилетия, актуальными остаются проблемы позднего начала лечения, несвоевременной коррекции терапии при ее недостаточной эффективности, лекарственной непереносимости и резистентности. Метаболомное профилирование позволяет глубже изучить патогенетические аспекты системного воспаления и выявить дополнительные маркеры возможного развития РА на доклинической стадии.

**Цель:** определение потенциальных метаболомных маркеров, характерных для ревматоидного артрита.

#### **Материалы и методы**

В рамках пилотного исследования были обследованы 37 пациентов (12 мужчин и 25 женщин) с впервые выявленным РА. Средний возраст составил 60 [51,00–66,00] лет, индекс массы тела — 26,77 [23,92–30,12], длительность болезни — 2 года. Диагноз установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 2010 г. У большинства числа пациентов отмечалась умеренная и высокая активность РА по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) — у 19 и 17 больных соответственно; серопозитивность по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду — у 22 и 21 пациента соответственно. Всем пациентам проводили оценку антропометрических показателей, общеклиническое обследование, оценку локального статуса, общий и биохимический анализы крови, рентгенографию кистей и стоп. Группу контроля составили 32 здоровых добровольца без ревматических и сердечно-сосудистых заболеваний, сопоставимые по полу и массе тела, но более молодого возраста. Количественный целевой анализ 85 метаболитов выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

#### **Результаты/обсуждение**

У пациентов с РА были выявлены статистически значимые изменения метаболизма ацилкарнитинных, производных триптофана, аспарагина, тирозина, фенилаланина, глутамата, метаболитов, относящихся к циклу оксида азота и мочевины. Для выявления панели метаболитов, способной предсказать наличие у пациента РА, был выполнен мультивариантный анализ с использованием линейного метода классификации OPLS-DA (Orthogonal Partial Least Squares Discriminant Analysis). Построенная линейная модель с высокой точностью (чувствительность — 84%; специфичность — 73%) позволила разделить пациентов с РА и здоровых добровольцев. Была выявлена предварительная панель метаболитов плазмы крови, ответственная за патогенез РА, представленная интермедиатами цикла мочевины и монооксида азота, аминокислотами, опосредованно связанными с циклом трикарбоновых кислот, свободным карнитином и бетаином. Статистически



значимое повышение аминокислот с разветвленной цепью, пролина, гистидина, кинуренина и хинолиновой кислоты отражало системное воспаление при РА. Костно-деструктивные изменения характеризовало повышение аланина, аденозина, фенилаланина, тирозина, пролина и гидроксипролина. Маркерами, характеризующими ангиогенез при РА, служили повышенные уровни аспарагина, аденозина, валина, пролина и гистидина.

#### Выводы/заключение

Метаболическое профилирование позволяет более глубоко изучить патогенез РА с целью выявления предикторов его развития на доклиническом этапе. Значимыми метаболитами, имеющими более высокие уровни по сравнению со здоровыми людьми, являются коротко- и длинноцепочечные ацилкарнитины, а также такие аминокислоты, как пролин, валин, гистидин, тирозин и фенилаланин.

#### ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНТИТЕЛ К АНТИ-КАРБАМИЛИРОВАННЫМ БЕЛКАМ (ANTI-CARP) ПРИ РАННЕМ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Мирахмедова Х.Т., Рахимова М.Р.

Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Республика Узбекистан)

#### Введение/цель

Диагностика ревматоидного артрита (РА) на ранних стадиях остается сложной задачей, особенно у серонегативных по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) пациентов, у которых стандартные серологические маркеры не позволяют установить точный диагноз. Антитела к анти-карбамилированным белкам (anti-CarP) рассматриваются как потенциальный биомаркер, способный улучшить выявление РА, особенно у серонегативных пациентов. Исследования показывают, что anti-CarP ассоциированы с более выраженным поражением суставов и повышенным риском прогрессирования заболевания.

**Цель:** оценить диагностическую значимость anti-CarP при раннем ревматоидном артрите, проанализировав его корреляцию с индексами активности заболевания (DAS28, Disease Activity Score 28), воспалительными маркерами (скорость оседания эритроцитов (СОЭ), с-реактивный белок (СРБ)) и иммунологическими маркерами (РФ, АЦЦП).

#### Материалы и методы

В проспективное обсервационное исследование были включены 160 пациентов, которые были разделены на четыре группы: группа 1 ( $n=80$ ) — пациенты с ранним РА, РФ+ и АЦЦП+; группа 2 ( $n=40$ ) — пациенты с ранним РА, РФ– и АЦЦП–; группа 3 ( $n=20$ ) — здоровые лица (контрольная группа); группа 4 ( $n=20$ ) — пациенты с псориатическим артритом. Критерии включения: диагноз РА в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2010 г.; длительность заболевания  $\leq 12$  мес.; возраст от 18 до 65 лет; отсутствие предшествующей иммуносупрессивной терапии. Всем пациентам проводили лабораторные исследования с использованием коммерческих наборов ELISA: anti-CarP (U/mL), РФ (IU/mL), АЦЦП (IU/mL), СОЭ (мм/ч), СРБ (мг/л). Активность заболевания оценивали по индексу DAS28. Функциональные нарушения изучали с помощью опросника HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Статистический анализ выполняли в программе SPSS v. 26 (IBM Corp., США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова.

#### Результаты/обсуждение

Уровни биомаркеров в сыворотке крови существенно различались между группами ( $p<0,001$  для всех сравнений). У пациентов с серонегативным РА (РФ– и АЦЦП–) концентрация anti-CarP была значительно выше по сравнению с контрольной группой ( $30,7\pm 9,3$  против  $2,5\pm 1,1$  IU/mL;  $p<0,001$ ). Дополнительный анализ подгрупп показал, что у пациентов с положительным anti-CarP уровень воспалительных маркеров (СОЭ и СРБ) был значительно выше, чем у пациентов с отрицательным anti-CarP ( $p<0,05$ ).

#### Выводы/заключение

Наши результаты подтверждают диагностическую и прогностическую роль антител anti-CarP при РА, особенно у серонегативных пациентов. ROC-анализ показал, что anti-CarP обладает чувствительностью 82,5% и специфичностью 76,8%, что подчеркивает его высокую диагностическую значимость. Включение anti-CarP в диагностические панели может повысить точность выявления серонегативного РА и улучшить прогнозирование заболевания. Антитела к anti-CarP могут служить дополнительным диагностическим биомаркером у серонегативных пациентов с РА, а также маркером риска прогрессирования суставного поражения. Внедрение anti-CarP в рутинную диагностику может способствовать более раннему началу терапии и улучшению прогноза заболевания.

#### ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ДИКЛОФЕНАКА И НИМЕСУЛИДА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

Михневич Э.А., Раевнева Т.Г., Добрянец М.А.  
УО «Белорусский государственный медицинский университет» (Минск, Республика Беларусь)

#### Введение/цель

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются наиболее частыми лекарственными средствами, применяемыми для купирования боли и воспаления. В то же время это вторая по частоте группа лекарственных средств, приводящих к развитию лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП).

**Цель:** определить долю пациентов, тяжесть и варианты лекарственно индуцированных поражений печени среди пациентов с подагрой при назначении им диклофенака (Ди) и нимесулида (Ним) на короткий срок.

#### Материалы и методы

В исследование включено 527 пациентов с подагрой (согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) 1977 г.), последовательно поступавших в отделение. Критерии включения в исследование: исходно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) сыворотки крови (до 35 ед/л — женщины, до 40 ед/л — мужчины); применение НПВП в качестве противовоспалительного средства. Критерии исключения: исходно повышенный уровень печеночных ферментов; наличие известного хронического заболевания печени в анамнезе; уровень АЛТ в сыворотке крови на фоне лечения в диапазоне от 1–2 норм. Степень тяжести ЛИПП определялась, согласно классификационным критериям ЛИПП, по возрастанию уровня АЛТ крови. Группу контроля ( $n=436$ ) составили пациенты с нормальными значениями уровня АЛТ/аспаратаминотрансферазы сыворотки крови как до, так и в процессе приема НПВП.

В группе с ЛИПП ( $n=91$ ) и в группе контроля продолжительность приема НПВП не отличалась: 11 (7–16) против 8 (6–15) дней ( $p=0,61$ ). Дозы НПВП выше средних терапевтических в группе ЛИПП отмечены у 90 пациентов. Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL (European Association for the Study of the Liver) 2019 г. В соответствии со значением показателя R ЛИПП оценивалось как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное. Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновленная шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

#### Результаты/обсуждение

Из 527 пациентов ЛИПП выявлено у 91 пациента, что составило 17,3%. Диклофенак был назначен 216 пациентам, ЛИПП развилась у 41 (19,0%) из них. Повышение концентрации АЛТ крови при применении диклофенака наблюдалось у 68,3% пациентов ( $n=28$ ) от 2 до 3 верхних границ нормы (ВГН); у 26,8% ( $n=11$ ) — от 3 до 5 ВГН; у 4,9% ( $n=2$ ) — более 5 ВГН. Нимесулид принимали 80 пациентов, у 13 (16,3%) из них он стал причиной ЛИПП, что не отличалось от аналогичного показателя группы диклофенака ( $p>0,05$ ). При этом повышение концентрации АЛТ от 2 до 3 ВГН регистрировалось в 11 (84,6%) случаях, от 3 до 5 ВГН — в 2 (15,4%). Минимальный цитолиз встречался статистически чаще, чем более тяжелые варианты гепатотоксичности, при приеме как диклофенака ( $p<0,05$ ), так и нимесулида ( $p<0,05$ ). Диклофенак способствовал развитию гепатоцеллюлярного типа ЛИПП у большинства пациентов — у 36 (87,8%) из 41; только 5 случаях развился смешанный тип. Нимесулид вызвал гепатоцеллюлярный тип ЛИПП у 12 (92,3%) больных из 13, у 1 пациента — смешанный тип. У всех пациентов с ЛИПП отмечалось снижение показателей цитолиза более чем на 50% в течение 14 дней либо его нормализация.

#### Выводы/заключение

Несмотря на короткий срок приема НПВП процент развития ЛИПП при подагре составил 17,3%, количество пациентов с ЛИПП в группе диклофенака и нимесулида не отличалось — 19,0% и 16,3% соответственно. Гепатотоксичность характеризовалась преимущественно легким течением у всех пациентов с благоприятным исходом. Гепатоцеллюлярный вариант ЛИПП при подагре был доминирующим при приеме как диклофенака, так и нимесулида.

#### ВНУТРИМЫШЕЧНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ (МРТ-АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ УСИЛЕНИЯ БОЛИ)

Носков С.М.<sup>1</sup>, Горохова В.А.<sup>1</sup>, Башкина А.С.<sup>2</sup>,  
Шепеляева Л.С.<sup>1</sup>, Луцкова Л.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
медицинский университет» Минздрава России  
(Ярославль)

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный  
педагогический университет им. К.Д. Ушинского»  
(Ярославль)

#### Введение/цель

**Цель:** выяснение причин усиления боли при парентеральном назначении хондроитинсульфата (ХС) по средству анализа МРТ-изменений у больных с остеоартритом коленных суставов (ОА КС).

#### Материалы и методы

В течение 6 месяцев наблюдались 79 больных ОА КС в возрасте от 45 до 76 лет, из которых 44 получали лечение ХС и 35 — плацебо. В исследование включали пациентов с ОА КС 2–3-й рентгенологической стадий с уровнем боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 45 мм. ХС вводили внутримышечно по 30 инъекций по 200 мг через день. Плацебо получали идентично по 2 мл 0,9%-го физиологического раствора. МРТ-исследование коленных суставов выполнялось на закрытом томографе высокой мощности Siemens 1,5 Т (Германия).

#### Результаты/обсуждение

Через 6 месяцев от начала наблюдения статистически значимых различий между группами ХС и плацебо по уровню оценки боли по ВАШ не выявлено. Вместе с тем снижение объема синовиального выпота отмечено в группе ХС — у 8 (18,1%), отсутствовало — в группе плацебо (0%) ( $\chi^2=5,2$ ;  $p=0,02$ ). Увеличение содержания синовиальной жидкости, напротив, преобладало в группе плацебо (28,6%) по сравнению с ХС. Теоретически снижение тяжести синовита должно было проявиться улучшением клинической и МРТ-симптоматики. Действительно, в двух нижних квартилях снижение объема отека костного мозга (ОКМ) в группе плацебо составило 0,41 см<sup>3</sup>, тогда как в группе ХС — в 3,65 раза больше — 1,5 см<sup>3</sup> ( $p<0,05$ ). В 3-м и 4-м квартилях (объем ОКМ больше 10 см<sup>3</sup>) динамика в группе плацебо составила 8,68 см<sup>3</sup> (50%) и не отличалась от таковой в группе ХС — 5,25 см<sup>3</sup> (21,7%). Эти данные указывают на преимущества ХС у больных с относительно небольшой выраженностью ОКМ. Среди наблюдаемых больных обращали на себя внимание лица со значительным (более чем в 5 раз) увеличением объема ОКМ. Таких пациентов было 6 (13,6%) в группе ХС, и они полностью отсутствовали в группе плацебо ( $\chi^2=5,31$ ;  $p=0,02$ ). В 4 случаях прослежена явная связь с травматическим повреждением КС. В 4 случаях на МРТ отмечалось нарастание (появление) трабекулярного отека в межмышечковом возвышении и в 4 — нарастание (появление) отека в медиальном мыщелке бедренной кости. Медианный объем ОКМ в начале лечения у этих 6 пациентов составил 0,64 (0; 1,6) см<sup>3</sup>, через 6 месяцев — 16,5 (9,4; 20) см<sup>3</sup>. Нарастание объема ОКМ было статистически значимым ( $z_w=2,20$ ;  $p=0,027$ ).

#### Выводы/заключение

Парентеральное введение ХС больным с минимальным объемом ОКМ может сопровождаться клиническим улучшением, позволяющим выполнение пациентами чрезмерных физических нагрузок, приводящих к травмированию КС. Необходимо информировать больных о тщательном соблюдении охранительного режима физической активности.

#### КАЛЬПРОТЕКТИН ПРИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

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

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

#### Введение/цель

Кальпротектин (КЛП) — белок, ассоциированный с активацией нейтрофилов, который является перспективным маркером воспаления при различных иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ).

Его уровень отражает активность воспалительного процесса и может быть полезен для оценки тяжести заболевания, прогнозирования осложнений и контроля эффективности терапии. Системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС) и болезнь Бехчета (ББ) – сложные иммуновоспалительные ревматические заболевания, в патогенезе которых важную роль играет гиперактивация нейтрофилов. Однако данные о значении кальпротектина при этих нозологиях остаются ограниченными и противоречивыми.

**Цель:** оценка уровня кальпротектина в сыворотке крови у пациентов с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом и болезнью Бехчета, а также анализ его связи с клинико-лабораторными проявлениями заболеваний.

#### Материалы и методы

В исследовании было включено 112 пациентов с СКВ, 114 – с АФС, 90 – с ББ. В контрольную группу вошли 30 относительно здоровых человек (без ревматических заболеваний, онкологической патологии и острых и хронических инфекций). Исследование кальпротектина в сыворотке крови было выполнено методом иммуноферментного анализа. Использовался набор реагентов для определения кальпротектина (Bulhmann Laboratories AG, Швейцария). Исследование проводилось согласно инструкции фирмы-изготовителя. Верхняя границы нормы была установлена по 95-му процентилю значений здорового контроля и составила для кальпротектина 7,17 мкг/мл.

#### Результаты/обсуждение

Уровень кальпротектина был статистически значимо выше у больных СКВ, АФС и ББ по сравнению со здоровым контролем ( $p < 0,05$ ). Повышенные уровни КЛП выявлены у 30 (27%) из 112 пациентов с СКВ. Пациенты с СКВ с повышенным уровнем КЛП статистически значимо чаще имели артрит (отношение шансов (ОШ) – 2,978;  $p = 0,025$ ), повышение С-реактивного белка (ОШ=4,47;  $p = 0,005$ ), реже – нейтропению (ОШ=0,694;  $p = 0,020$ ). Иммунологические маркеры СКВ не коррелировали с уровнем кальпротектина. 31 (27%) из 114 пациентов с АФС имели повышенный уровень КЛП. У больных АФС с повышенным уровнем КЛП статистически значимо чаще отмечались язвы на коже на момент включения (ОШ=3,74;  $p = 0,041$ ). Не обнаружена статистически значимая корреляция между КЛП и антифосфолипидными антителами. 23 (26%) из 90 пациентов с ББ имели повышенные уровни КЛП в сыворотке крови. Обнаружена тесная связь между повышенным уровнем КЛП и высокой активностью ББ (ОШ=3,195;  $p = 0,029$ ), наличием активного увеита (ОШ=4,74;  $p = 0,011$ ), пустулеза (ОШ=3,41;  $p = 0,044$ ) и артрита (ОШ=13,89;  $p = 0,014$ ).

#### Выводы/заключение

Уровень КЛП в сыворотке крови статистически значимо повышен у пациентов с СКВ, АФС и ББ по сравнению со здоровыми лицами, что подтверждает его роль в качестве биомаркера нейтрофильного воспаления при этих заболеваниях. Установлена четкая ассоциация между КЛП и клинико-лабораторными особенностями СКВ, АФС и ББ.

#### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: CAR T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ – ОТ ГЕМАТОЛОГА К РЕВМАТОЛОГУ

Омельченко В.О., Беловежец Т.Н., Рыбакова А.Д., Шишаева У.П., Королев М.А.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

#### Введение/цель

Новым перспективным направлением лечения ревматических заболеваний является использование модифицированных Т-клеток, экспрессирующих химерный антигенный рецептор (CAR, chimeric antigen receptor). После появления и успешности применения CAR Т-клеточной терапии для гематоонкологических заболеваний В-клеточной природы в мире были зарегистрированы несколько CAR Т-клеточных продуктов, специфичных к В-лимфоцитарному антигену CD19. Ряд небольших клинических исследований зарегистрированных CAR Т-клеточных продуктов продемонстрировал хорошие результаты у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ). Производство высококачественных продуктов CAR Т-клеток от таких пациентов, которые обычно получают иммуносупрессивную терапию, является сложной задачей, и существует явная необходимость в адаптации и совершенствовании технических процессов, а также в надлежащей предварительной подготовке пациентов перед лейкаферезом и реинфузией CAR Т-клеток.

**Цель:** оценить возможность выделения и функциональную активность CAR Т-клеток, полученных от пациентов с ревматическими заболеваниями, получающими иммуносупрессивную терапию.

#### Материалы и методы

VSVG-псевдотипированные лентивирусные частицы, кодирующие два CAR: анти-CD19 (на основе FMC63, идентичные используемым в Kymriah, Novartis) или анти-PSMA (на основе J591, отрицательный контроль), использовались для трансдукции Т-клеток от 2 здоровых доноров и 6 пациентов (2 – с системным склерозом (ССД), 2 – с СКВ, 2 – с ревматоидным артритом (РА)), получавших различную терапию, включая глюкокортикостероиды и генноинженерные биологические препараты (цертолизумаб пэгол). Продукты CAR Т-клеток были получены и оценены на предмет поверхностной экспрессии CAR, специфической активации, секреции интерлейкина (IL) 2 и интерферона (IFN)  $\gamma$ , а также цитотоксичности против человеческой злокачественной линии В-клеток Nalm-6.

#### Результаты/обсуждение

Продукты CAR Т-клеток были успешно получены из Т-клеток здоровых доноров и пациентов, за исключением одного пациента с активной СКВ без лечения, у которого количество Т-клеток в PBMC было слишком низким. Использованный протокол позволил нам достичь высоких уровней экспрессии CAR на поверхности Т-клеток, что было оценено с помощью FACS, и CD19-специфической активации продуктов CAR Т-клеток, что было оценено с помощью окрашивания CD69. Уровень активации между различными группами пациентов существенно не отличался, но активация продуктов CAR-Т у пациентов, получавших микофенолата мофетил, была ниже. Далее было продемонстрировано высвобождение



IL-2 и IFN- $\gamma$  после совместной инкубации с целевыми клетками (K562-CD19), в отличие от инкубации с нецелевыми клетками (K562), у которых отсутствовала экспрессия CD19. Затем в тестах на цитотоксичность, зависящей от CD19, в анализах «мгновенного» и «последовательно-уничтожения» было продемонстрировано, что CAR T-клетки пациентов показали себя не хуже, чем CAR T-клетки здорового донора.

#### Выводы/заключение

Нами получены функционально активные продукты CAR T-клеток для пациентов с ССД/СКВ/РА, принимающих иммуносупрессивную терапию, но активация продуктов CAR T-клеток у пациентов с ССД, получавших микофенолата мофетил, была ниже.

#### ОСОБЕННОСТИ ДЕБЮТА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ В РОССИЙСКОЙ КОГОРТЕ: ПО ДАННЫМ ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Панафидина Т.А., Попкова Т.В., Горбунова Ю.Н., Кондратьева Л.В., Лиля А.М., Насонов Е.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

#### Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) отличается гетерогенностью, многообразием клинических и лабораторных проявлений, непредсказуемым и волнообразным течением.

**Цель:** оценить особенности дебюта системной красной волчанки в российской когорте по данным одноцентрового исследования.

#### Материалы и методы

В одноцентровое ретроспективно-проспективное наблюдение было включено 140 пациентов (88% женщин) с достоверным диагнозом СКВ (согласно критериям SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) 2012 г.). Медиана возраста на момент включения составила 34 [26; 41] года, длительности заболевания — 3,0 [0,3; 12,0] года. Активность заболевания соответствовала средней (SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) — 8 [4; 11] баллов, индекс повреждения — низкому (SDI (SLICC Damage Index) 0 [0; 1] баллов). Все пациенты наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 25 от 23.12.2021).

#### Результаты/обсуждение

Медиана возраста установки диагноза СКВ составила 26 [19; 34] лет, возраста первых проявлений СКВ — 23 [17; 31] года, длительности периода между появлением первых симптомов СКВ и установки диагноза — 12 [5; 48] месяцев. В подавляющем большинстве случаев (56%) провоцирующий фактор не установлен, у 15% пациентов появление первых проявлений ассоциировано с ультрафиолетовым облучением (УФО)/инсоляцией, у 14% — с инфекцией, у 10% — с беременностью, у единичных пациентов (по 1–2%) — с приемом комбинированных оральных контрацептивов, стрессом, вакцинацией и травмой. Отягощенная наследственность по иммуновоспалительным ревматическим заболеваниям (ИВРЗ) среди родственников первой линии выявлена у 11% пациентов с СКВ. Первыми проявлениями

СКВ, входящими в классификационные критерии данного заболевания (SLICC 2012 г.), были: поражение суставов (артриты/артралгии) — 40%, поражение кожи — 34%, гематологические нарушения — 7%, гломерулонефрит — 5%, серозит — 1,5%, по 1 (1%) случаю пришлось на дебют с язвенного поражения слизистых оболочек, нейропсихических проявлений. Среди «некритериальных» первых проявлений встречались: немотивированная лихорадка — 6%, интерстициальное заболевание легких — 3%, по 1% — лимфаденопатия, феномен Рейно. На момент верификации диагноза СКВ большинство пациентов имели среднюю (умеренную) (SLEDAI-2K=5–10 баллов) и высокую (SLEDAI-2K $\geq$ 11 баллов) степени активности — 41% и 35% соответственно. Низкая (SLEDAI-2K<5 баллов) определялась у 24% больных. С течением времени, к моменту включения в исследование, распределение по степеням активности заболевания изменилось в пользу преобладания ремиссии/низкой активности и средней — 40% и 37% соответственно; у четверти больных (25%) выявлена высокая/очень высокая активность болезни.

#### Выводы/заключение

Среди пациентов российской когорты, как и в общей популяции, преобладали молодые женщины. Диагноз СКВ устанавливался спустя год после первых проявлений. В большинстве случаев какой-либо определенный триггерный фактор отсутствовал, самыми частыми из выявленных являлись ультрафиолетовое облучение/инсоляция, инфекции, отягощенная наследственность по ИВРЗ и беременность. Первыми проявлениями заболевания были как критериальные, так и некритериальные, самыми частыми — поражение суставов и кожи, реже — цитопении, немотивированная лихорадка и нефрит. У 76% пациентов с СКВ российской когорты дебют заболевания характеризовался умеренной и высокой активностью.

#### ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПОЧЕК ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ ГИПЕРУРИКЕМИИ

Пятницкая П.И., Оттева Э.Н., Полухина Е.В., Шиховцева А.П.

КГБУЗ «Клинико-диагностический центр»

Министерства здравоохранения Хабаровского края (Хабаровск)

#### Введение/цель

Гиперурикемии (ГУ) в настоящее время отводится большая роль как фактору риска развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний. Повышенный уровень мочевой кислоты (МК) оказывает значимое влияние на различные органы и ткани, в том числе на почки. Нормальное кровоснабжение почек всецело зависит от кровоснабжения почечной паренхимы.

**Цель:** изучить связь между повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и изменением показателей внутривисцерального кровотока у пациентов с разными вариантами гиперурикемии.

#### Материалы и методы

В исследование включено 178 пациентов с ГУ, которые были распределены на три группы: группа 1 — с бессимптомной гиперурикемией (бГУ) без коморбидных заболеваний ( $n=58$ ); группа 2 — пациенты с бГУ с коморбидными заболеваниями (сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП) не выше 3Б стадии, сахарный диабет 2-го типа, ожирение) ( $n=60$ );

группа 3 — пациенты с подагрой и коморбидными заболеваниями ( $n=60$ ). Группа контроля — 40 практически здоровых, некурящих лиц. Всем пациентам было проведено общеклиническое, лабораторное обследование, ультразвуковое исследование почек с оценкой показателей внутрипочечной гемодинамики на уровне основных, междольковых и междольковых почечных артерий.

#### Результаты/обсуждение

В группах 2 и 3 показатели кровотока  $V_s$ ,  $V_d$ ,  $V_{ave}$  и индекс резистентности почечных артерий (RI) были статистически значимо выше, чем в контроле и в группе 1 ( $p<0,001$ ). Показатели внутрипочечной гемодинамики в группе пациентов с бГУ без коморбидной патологии статистически значимо не отличались от показателей в группе контроля как по скорости кровотока, так и по значениям RI на всех уровнях исследуемых артерий. Кроме того, взаимосвязи между повышенным уровнем МК и изменениями показателей кровотока в исследуемых артериях не было определено ни в одной исследуемой группе. В то же время степень выраженности ХБП, наличие ССЗ и высокий риск сердечно-сосудистых осложнений ассоциировались с повышением значений RI в основных ( $r_{xy}=0,28$ ;  $p=0,007$ ) и междольковых артериях ( $r_{xy}=0,31$ ;  $p=0,003$ ) у пациентов с ГУ и значимыми коморбидными заболеваниями, и, напротив, увеличение расчетная скорость клубочковой фильтрации приводило к снижению RI междольковых и междольковых артерий ( $r_{xy}=-0,38$ ;  $p=0,004$ ) у пациентов группы 1, уменьшению значений RI всех артерий ( $r_{xy}=-0,49$ ;  $p<0,001$ ) у пациентов группы 2 и снижению RI основных артерий ( $r_{xy}=-0,39$ ;  $p=0,002$ ) у пациентов с подагрой.

#### Выводы/заключение

Повышенная концентрация МК в сыворотке крови самостоятельно не оказывает влияния на изменение показателей внутрипочечного кровотока, что наблюдается у пациентов с бГУ без коморбидной патологии. Однако ГУ способна статистически значимо влиять на увеличение значений индекса резистентности и скорости кровотока у пациентов с бГУ в сочетании с коморбидными заболеваниями и у пациентов с подагрой. Данные выводы указывают на то, что у пациентов с коморбидными заболеваниями важно контролировать уровень МК сыворотки крови и поддерживать его в референтных значениях с целью защиты функции почек.

#### ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОТРЕКСАТА В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА: ОГРАНИЧИВАЮЩИЕ ФАКТОРЫ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Рыбакова А.Д., Омельченко В.О., Королев М.А.**

*Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)*

#### Введение/цель

Согласно современным рекомендациям, в силу своей эффективности и безопасности метотрексат должен быть частью первой линии терапии ревматоидного артрита (РА). В реальной клинической практике нередки случаи отклонения от вектора по активному удержанию пациента на терапии метотрексатом. Анализ и последующая коррекция таких факторов позволят улучшить качество оказания медицинской помощи больным РА.

**Цель:** изучить эффективность и безопасность терапии метотрексатом пациентов с ревматоидным артритом в рамках стратегии «лечение до достижения цели» в реальной клинической практике.

#### Материалы и методы

В исследование включено 138 пациентов, из них 108 (78,3%) женщин и 30 (21,7%) мужчин. Медиана возраста составила 62 [50,3; 69] года, медиана стажа заболевания — 10 [5,3; 16] лет. Критерии включения: соответствие критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2010 г. и/или ACR 1987 г.; серопозитивность; прием метотрексата в анамнезе; наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании; возраст старше 18 лет. Критерии не включения: наличие других воспалительных артропатий; прием лекарственных препаратов с аналогичными метотрексату нежелательными явлениями; активный инфекционный процесс; декомпенсация хронических заболеваний; отказ от участия в исследовании. Методы исследования: осмотр пациентов; оценка активности заболевания и эффективности терапии по комплексным индексам (DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением скорости оседания эритроцитов), DAS28-СРБ (DAS28 с определением уровня С-реактивного белка) и CDAI (Clinical Disease Activity Index)); общий анализ крови с определением СОЭ; биохимический анализ крови с определением уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, креатинина, СРБ; определение уровня ревматоидного фактора, антител к циклическому цитруллинированному пептиду методом иммуноферментного анализа.

#### Результаты/обсуждение

У 68 (49,3%) из 138 пациентов зафиксированы нежелательные явления, которые у 24 (17,4%) пациентов привели к отмене препарата. Наиболее распространенными из них стали желудочно-кишечные (тошнота, рвота и диарея), лейкопения и синдром цитоллиза. Терапия метотрексатом была успешна в 31,2% случаев ( $n=43$ ); у 15,2% пациентов ( $n=21$ ) зафиксирована истинная неэффективность максимальной дозы препарата; у 8,7% пациентов ( $n=12$ ) неэффективность субмаксимальной дозы в случае, когда повышение ее ограничено из-за нежелательных явлений. У 24 (17,4%) пациентов наличие серьезных или рецидивирующих нежелательных явлений привело к отмене препарата, а в 27,5% случаев ( $n=38$ ) на успешность терапии статистически значимо повлияли немедицинские причины, которые были подразделены на две группы: факторы врача — 17,4% ( $n=24$ ), факторы пациента — 10,1% ( $n=14$ ). К первой группе отнесены: отсутствие увеличения дозы метотрексата до максимальной ( $n=16$ ); отмена метотрексата после однократного нежелательного явления легкой степени тяжести ( $n=6$ ); назначение нерациональной комбинации с лефлуномидом ( $n=2$ ). Среди факторов пациента чаще всего встречалась самостоятельная отмена метотрексата ( $n=10$ ) по причине желудочно-кишечных и общих нежелательных явлений легкой степени тяжести (тошнота, слабость, диарея) либо по причине удовлетворительного эффекта метотрексата — отсутствия суставного синдрома, также фиксировались нерегулярный прием и самостоятельное изменение дозировки ( $n=4$ ).

**Выводы/заключение**

Основными причинами неуспешности терапии метотрексатом стали немедицинские причины, наличие нежелательных явлений, а также истинная неэффективность максимальной дозы. Определены субъективные факторы, повлиявшие на терапевтическую тактику: отсутствие повышения дозы метотрексата до максимальной; отмена метотрексата после однократного нежелательного явления легкой степени тяжести; отказ пациента от приема препарата из-за нежелательных явлений.

**СВЯЗь ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ  
С БИОМАРКЕРАМИ ВОСПАЛЕНИЯ  
И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ РАННЕМ  
ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ**

Савушкина Н.М.<sup>1</sup>, Алексеева Л.И.<sup>1,2</sup>,  
Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Стребкова Е.А.<sup>1</sup>,  
Кашеварова Н.Г.<sup>1</sup>, Шарапова Е.П.<sup>1</sup>,  
Хальметова А.Р.<sup>1</sup>, Колесникова К.<sup>1</sup>,  
Лиля А.М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

**Введение/цель**

**Цель:** изучить связь между уровнем боли и лабораторными маркерами воспаления, ремоделирования, а также метаболическими нарушениями у пациентов с ранним остеоартритом (ОА) коленных суставов.

**Материалы и методы**

В исследование были включены 82 женщины, соответствующие разрабатываемым и проходящим в настоящее время апробацию критериям ESKOA (Early-Stage Knee Osteoarthritis), с ОА коленных суставов 0–II стадии по Kellgren – Lawrence. Средний возраст составил  $49,0 \pm 10,2$  года (диапазон 35–73 лет), медианная длительность симптомов – 1 [0,5; 1] год. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, включающая антропометрические параметры, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку болей в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале, показатели WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index), суставной статус, сопутствующие заболевания и терапию в период наблюдения. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием Statistica 10.0.

**Результаты/обсуждение**

Медианные значения по шкале WOMAC составили: боль – 60 [20; 140] мм, скованность – 30 [10; 70] мм, функциональные ограничения – 145 [40; 390] мм, общий индекс – 250 [80; 630] мм. Уровни биомаркеров: холестерин – 5,4 [4,83; 5,85] ммоль/л, интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$  – 3,29 [1,15; 2,84] нг/мл, ИЛ-10 – 0,02 [0,001; 32,5] нг/мл, ИЛ-34 – 0,01 [0,001; 13,2] нг/мл, СТХ-I – 0,007 [0,002; 0,079] нг/мл. В корреляционном анализе по Спирмену были выявлены статистически значимые положительные связи между интенсивностью боли и уровнем СТХ-I ( $p < 0,05$ ), а также обратные – с уровнями ИЛ-10, ИЛ-34 и ММП-3. Дополнительно установлено, что компоненты метаболического синдрома, в частности гиперхолестеринемия, ассоциированы со снижением уровней ИЛ-10 и ИЛ-34 (табл. 1).

**Таблица 1. Коэффициенты корреляции между компонентами WOMAC и метаболического синдрома и лабораторными параметрами при раннем остеоартрите коленных суставов**

Параметры		<i>r</i>	<i>p</i>
Боль	ИЛ-10	–0,55	<0,05
	ИЛ-34	–0,49	<0,05
Функциональные нарушения	СТХ-I	0,46	<0,05
	ИЛ-10	–0,59	<0,05
Скованность	ИЛ-34	–0,65	<0,05
	СТХ-I	0,46	<0,05
Суммарный WOMAC	ИЛ-10	–0,59	<0,05
	ИЛ-10	–0,63	<0,05
Количество компонентов метаболического синдрома	ИЛ-34	–0,91	<0,05
	ИЛ-34	–0,91	<0,05
Гиперхолестеринемия	ИЛ-34	–0,91	<0,05

**Выводы/заключение**

Рост уровня СТХ-I на фоне усиления боли указывает на его потенциальную роль в качестве маркера прогрессирования раннего ОА. Обратные корреляции между уровнем боли и противовоспалительными цитокинами свидетельствуют об ослаблении анаболических процессов при развитии ОА, что требует дальнейшего изучения.

**ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ ФЕРРИТИНА  
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ  
С И БЕЗ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА**

Сарычева Ю.А., Чернышева Т.В.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России (Оренбург)

**Введение/цель**

Ферритин не только является показателем общего запаса железа в организме, но и участвует в иммунном ответе, проявляя как провоспалительную, так и иммуноподавляющую активность. Физиологическая роль циркулирующего ферритина до сих пор не определена, равно как нет четкого понимания причин и последствий повышения его концентрации при различных заболеваниях. Уровень ферритина в сыворотке крови – это неспецифический показатель острофазового ответа, который часто игнорируется или не определяется у больных. Иногда лабораторные значения ферритина могут достигать экстремально высоких показателей и могут быть информативны для диагностики.

**Цель:** изучить особенности изменений уровня сывороточного ферритина (СФ) у больных ревматоидным артритом (РА) с антифосфолипидным синдромом (АФС) и без него.

**Материалы и методы**

Обследовано 105 больных РА, у 30 человек выявлен АФС (согласно критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2023 г.). Средний возраст пациентов ( $M \pm \sigma$ ) составил  $56,85 \pm 8,29$  года. Средняя продолжительность заболевания РА ( $M \pm \sigma$ ) составила  $12,5 \pm 8,77$  года. У всех больных определялись уровни СФ, С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6) и Д-димера методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра Bio-Rad Model 680 Microplate Reader.

**Результаты/обсуждение**

В группе больных РА с АФС уровень СФ ( $M \pm \sigma$ ) составил  $110,81 \pm 84,12$  нг/мл (максимальное значение – 545,77 нг/мл); в группе больных РА без АФС –



88,69±51,79 нг/мл (максимальное значение — 388,9 нг/мл). При этом повышение уровня СФ выше нормы наблюдалось у 5 (16,7%) человек с АФС — 433,684±163,70 нг/мл; и у 8 (10,7%) человек без АФС — 244,31±78,12 нг/мл. Увеличение СФ выше средних значений было у 14 (46,7%) человек с АФС — 201,75±163,26 нг/мл; и у 18 (24%) человек без АФС — 184,54±97,97 нг/мл. Пониженные уровни СФ выявлены только у 2 (6,7%) и 7 (9,3%) пациентов в группах с и без АФС соответственно. Наблюдалась положительная корреляция между повышением уровня СФ и: 1) активностью заболевания (по шкале DAS28 (Disease Activity Score 28);  $p<0,05$ ) — преобладала высокая активность РА; 2) увеличением показателей СРБ ( $p<0,05$ ); 3) повышенными значениями ИЛ-6 ( $p<0,05$ ) — это подтверждает данные недавних исследований о способности провоспалительных цитокинов активировать синтез ферритина, с одной стороны, и о самостоятельной активации синтеза провоспалительных цитокинов макрофагами под влиянием ферритина, с другой; 4) увеличением уровня Д-димера ( $p<0,01$ ). При этом изменения значений СРБ, ИЛ-6 и Д-димера в группах больных с повышенным СФ были статистически значимо более выраженными по сравнению с группами больных без увеличения СФ (СРБ —  $p<0,01$ ; ИЛ-6 —  $p<0,01$ ; Д-димер —  $p<0,05$ ).

#### Выводы/заключение

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что повышение СФ является прогностически неблагоприятным сигналом, отражающим риск развития более выраженной воспалительной реакции и тромбообразования у больных РА, особенно в сочетании с АФС.

#### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОЛОКИЗУМАБА У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

**Симонова О.В., Аристова А.А. Власюк А.В.**

*ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России (Киров)*

#### Введение/цель

Оценить клиническую эффективность олокизумаба у пациентов с ревматоидным артритом (РА) в реальной клинической практике.

#### Материалы и методы

В исследование было включено 17 пациентов в возрасте 47 [38; 57] лет с достоверным диагнозом РА, находившихся на лечении в ревматологическом отделении Областной клинической больницы г. Кирова. Среди них было 15 (88%) женщин и 2 (12%) мужчины. Длительность заболевания составляла 10 [6; 14] лет. У пациентов преобладала развернутая клиническая стадия заболевания (76%). Большинство больных — 13 (76,4%) — были позитивны по ревматоидному фактору и антителам к цитруллинированным пептидам. Низкая активность отмечалась у 2 (12%) пациентов, умеренная — у 5 (29%) человек, высокая — у 9 (53%). Все пациенты до инициации терапии олокизумабом получали базисные синтетические препараты (метотрексат, лефлуномид) — без эффекта, а 4 больных ранее получали терапию тоцилизумабом, который был отменен по административным причинам. У двух пациентов, получавших терапию тофацитинибом (1) и абатацептом (1), препараты были отменены в связи с неэффективностью. Олокизумаб назначали в дозе 64 мг подкожно каждые 4 недели на фоне терапии метотрексатом, лефлуномидом

и глюкокортикоидами в дозах, которые пациенты получали до инициации олокизумаба. Оценка клинической эффективности олокизумаба проводилась до лечения, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. С этой целью проводили оценку пациентом интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), подсчет числа болезненных (ЧБС) и припухших суставов (ЧПС), длительности утренней скованности в минутах, уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), индекса DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ).

#### Результаты/обсуждение

Терапия олокизумабом приводила к положительной динамике основных лабораторных маркеров и клинических признаков активности заболевания через 3 месяца терапии. К концу 6-го месяца терапии было отмечено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ ( $p=0,001$ ), длительности утренней скованности ( $p=0,005$ ), ЧБС ( $p=0,011$ ) и ЧПС ( $p=0,011$ ). Отмечалась общая тенденция к снижению и нормализации уровня СРБ ( $p=0,074$ ) и СОЭ ( $p=0,015$ ). Через 6 месяцев было выявлено статистически значимое снижение DAS28-СРБ ( $p=0,015$ ), отсутствие больных с высокой степенью активности заболевания. У 8 (53,3%) больных наблюдалась ремиссия заболевания. Хороший эффект с учетом динамики DAS28 был отмечен у 73% пациентов, удовлетворительный — у 20%, отсутствие эффекта наблюдалось у 1 (7%) пациента. Нежелательные реакции в виде эозинофилии, конъюнктивита, тиреоидной офтальмопатии на фоне терапии олокизумаба были выявлены у 1 (5,8%) пациента, что потребовало отмены лечения на 1-м месяце терапии.

#### Выводы/заключение

Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и хорошей переносимости олокизумаба у пациентов с РА в реальной клинической практике.

#### УРОВЕНЬ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

**Сорокина А.О., Торопцова Н.В., Добровольская О.В.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»*

#### Введение/цель

У больных системной склеродермией (ССД) часто нарушаются процессы всасывания и метаболизма витамина D.

**Цель:** оценить уровень 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D) у пациентов с системной склеродермией.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 245 пациентов с ССД в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2013 г.: 125 (51,0%) женщин в постменопаузе, 69 (28,2%) фертильных женщин и 51 (20,8%) мужчина. Медиана возраста больных составила 54,0 [42,0; 61,0] года. Всем пациентам в сыворотке крови определялся уровень 25(ОН)D методом иммунохемилюминисценции на анализаторе Cobas E411 с использованием набора реагентов Elecsys Vitamin D total (Roche, Швейцария). В зависимости от уровня 25(ОН)D в сыворотке крови все больные были разделены на группы: лица с адекватным уровнем 25(ОН)D — от 30 нг/мл и более; с недостаточностью 25(ОН)D — от 29 до 20 нг/мл; с дефицитом

25(OH)D — менее 20 нг/мл; с выраженным дефицитом 25(OH)D — менее 10 нг/мл.

#### Результаты/обсуждение

Адекватный уровень 25(OH)D был диагностирован у 21 (8,5%) пациента, недостаточность 25(OH)D — у 89 (36,3%) человек, дефицит 25(OH)D — у 52 (21,2%) больных, а выраженный дефицит 25(OH)D — у 7 (2,9%) лиц. Всем пациентам с недостаточностью, дефицитом и тяжелым дефицитом 25(OH)D была показана терапия холекальциферолом, при этом только 38 (15,5%) человек в обследованной группе больных постоянно получали терапию препаратами витамина D. Из числа лиц, принимающих препараты витамина D, его оптимальный уровень был выявлен лишь у 4 (10,5%) пациентов.

#### Выводы/заключение

Среди обследованных больных с ССД адекватный уровень витамина D был диагностирован лишь у 8,5% человек, а 91,5% лиц нуждались в назначении терапии холекальциферолом. Из 15,5% пациентов, которые принимали препараты витамина D, адекватный его уровень был выявлен лишь у 10,5% больных, а 89,5% человек нуждались в коррекции дозировки холекальциферола.

#### ИЗУЧЕНИЕ ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФЕНОТИПОВ СОСТАВА ТЕЛА У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Старшова А.В.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

#### Введение/цель

Оценка встречаемости неблагоприятных фенотипов состава тела и его особенностей может быть полезна при персонализированном выборе терапии, направленной на поддержание функциональной активности, снижение риска падений и профилактику инвалидности у пациентов трудоспособного возраста.

Цель: изучить встречаемость и особенности неблагоприятных фенотипов состава тела у женщин молодого и среднего возраста с ревматоидным артритом (РА).

#### Материалы и методы

В исследование были включены 111 пациентов женского пола от 18 до 60 лет (медиана — 47 [38; 54] лет), проходившие лечение в ревматологическом отделении НИИКЭЛ — филиала ИЦиГ СО РАН. Диагноз соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2010 г. Контрольную группу составили 42 женщины с отсутствием воспалительного ревматического заболевания. Исследование состава тела проводилось с помощью денситометрии (DXA). Саркопению выявляли по снижению аппендикулярного мышечного индекса (АМИ)  $\leq 5,5$  кг/м<sup>2</sup>. Остеопороз идентифицировали согласно клиническим рекомендациям РФ 2021 г. Саркопеническое ожирение соответствовало индексу массы тела  $\leq 30$  кг/м<sup>2</sup> и общему% жировой ткани  $>35\%$ .

#### Результаты/обсуждение

Частота саркопении у пациентов с ревматоидным артритом составила 27% (30 из 111 пациентов) против 2,38%

(1 из 42 пациентов) в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). В подгруппе с саркопенией выявлены статистически значительно меньшие показатели массы тела — 57,8 [52,02; 63,79] кг против 71,5 [62,24; 82,44] кг ( $p < 0,001$ ) и более молодой возраст — 44 [36; 47] года против 50 [40; 56] лет ( $p = 0,004$ ). Распространенность остеопороза у пациентов с ревматоидным артритом составила 18,9% (21 из 111 пациентов), тогда как в контрольной группе случаев остеопороза зарегистрировано не было ( $p = 0,002$ ). Данные различия не обусловлены возрастным фактором, поскольку группы были сопоставимы по медианному возрасту ( $p = 0,151$ ). Встречаемость саркопенического ожирения составила 48,6% (54 из 111 пациентов) и статистически значимо не отличалась от показателей группы контроля ( $p = 0,229$ ).

#### Выводы/заключение

У женщин молодого и среднего возраста с ревматоидным артритом саркопения выявлялась в 27% наблюдений и преимущественно регистрировалась у более молодых пациентов с меньшей массой тела. Для пациентов с РА характерно увеличение рисков саркопении и остеопороза как неблагоприятных фенотипов состава тела.

#### ВОВЛЕЧЕНИЕ СЕРДЦА В ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ АУТОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Сукмарова З.Н., Федоров Е.С.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

#### Введение/цель

Терапия сердечно-сосудистых осложнений у детей с ревматическими заболеваниями носит синдромальный характер и применяется исключительно при выраженных нарушениях. Сегодня накапливаются данные о том, что иммунновоспалительные заболевания, поражая суставы, «кусают» сердце. Однако вовлечение миокарда и перикарда в системное воспаление у молодых пациентов остаются недооцененными.

Цель пилотной работы: оценить частоту клинического и субклинического поражения сердца, ассоциированного с ревматическим заболеванием, среди пациентов детского отделения.

#### Материалы и методы

Критерии невключения: наличие врожденного порока сердца или миокардита/перикардита с доказанной инфекционной этиологией. Проводился опрос детей и родителей на предмет наличия жалоб со стороны сердца и выполнялась эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой параметров продольного стрейна.

#### Результаты/обсуждение

Включено 40 пациентов детского отделения, поступивших в стадии обострения заболевания, медиана возраста — 11 лет [95% ДИ: 4–17 лет]. Большинство из них имели аутовоспалительное заболевание (48%) и ювенильный ревматоидный артрит (38%). Боль или дискомфорт в области сердца отмечался в анамнезе у 10 (25%) из них, у 6 (15%) регистрировалась желудочковая экстрасистолия во время исследования. На ЭхоКГ усиление яркости и толщины перикарда  $>3$  мм зарегистрировано у 22 (40%) — Ме=3,6 мм [95% ДИ: 3,6–4,9 мм], а минимальный патологический выпот в полость перикарда — у 25 (63%) пациентов при медиане сепарации листков перикарда 5,2 мм [95% ДИ: 5,0–10,0 мм]. Снижение

фракции выброса левого желудочка  $<60\%$  зарегистрировано у 29 (72%) пациентов —  $Me=55\%$  [95% ДИ: 54–64%], снижение глобального продольного стрейна GLS  $<20\%$  выявлено у 25 (63%) пациентов —  $Me=19,7\%$  [95% ДИ: 22,1–17,7%].

#### Выводы/заключение

Распространенность субклинического вовлечения сердца в воспалительный процесс у пациентов детского ревматологического отделения в 2–3 раза выше, чем можно предположить по данным рутинного обследования: опроса и электрокардиографии. Требуется дальнейшие исследования для изучения типа и прогноза поражения сердца, а также выработки мер профилактики стойких последствий у детей с ревматическими заболеваниями.

#### ВЛИЯНИЕ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НА ДИАГНОСТИКУ ВОЛЧАНОЧНОГО АНТИКОАГУЛЯНТА С ПОМОЩЬЮ ТЕСТА С ЯДОМ ЗМЕИ РАССЕЛА

Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Середавкина Н.В., Панченко Е.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России (Москва)

#### Введение/цель

При подозрении на антифосфолипидный синдром (АФС) у больных, принимающих прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), исключение диагноза волчаночного антикоагулянта (ВА) может быть критически важным для выбора антикоагулянта, так как при этой приобретенной тромбофилии эффективность ПОАК значительно ниже, чем антагонистов витамина К.

Цель: изучение влияния прямых оральных антикоагулянтов на диагностику волчаночного антикоагулянта с помощью теста с ядом змеи Рассела.

#### Материалы и методы

Исследование выполняли с использованием пула плазм доноров, к которому добавляли концентрированные растворы ПОАК до уровня 100 нг/мл, и плазмы больных, принимающих ПОАК, при подозрении на ВА. Уровни аписабана (Апи) и ривароксабана (Рива) определяли с использованием хромогенного теста на анти-Ха активность низкомолекулярных гепаринов (НМГ), а дабигатрана (Даби) — разбавленного тромбинового времени. Анализ на ВА выполняли с использованием скринингового и подтверждающего тестов с ядом змеи Рассела (ВЯЗР). Все измерения проводили на коагулологическом анализаторе СТА Компакт (Диагностика Стаго, Россия).

#### Результаты/обсуждение

Показано, что использование методики выполнения теста на анти-Ха (время инкубации и соотношение между исследуемой плазмой и фактором Ха) как при анализе активности НМГ, позволяет определять Апи в концентрации до 100 нг/мл, а Рива — до 70 нг/мл. При добавлении ПОАК к плазме доноров патологические значения скринингового ВЯЗР наблюдались уже при субтерапевтических ( $\geq 30$  нг/мл) концентрациях всех ПОАК. Однако благодаря тому, что ПОАК оказывали близкое по величине удлинение как скринингового, так и подтверждающего тестов, то нормализованное ВА-отношение оставалось в пределах нормы ( $\leq 1,2$ ) в диапазоне концентраций Апи и Даби до 70 нг/мл, а Рива — до 100 нг/мл. Однако из-за наличия небольших различий по влиянию на скрининговый

и подтверждающий тесты у больных со слабopоложительным уровнем ВА с увеличением концентрации Даби повышается риск ложноположительного, а Апи — ложноотрицательного результатов.

#### Выводы/заключение

ПОАК в концентрациях, не превышающих медианы их уровня перед приемом очередной дозы, оказывают незначительное ( $\pm 0,1$ ) влияние на ВА-отношение, что позволяет выполнять анализ на ВА без отмены терапии у значительной части больных. Однако из-за большой межиндивидуальной вариабельности уровня ПОАК перед выполнением теста на ВА целесообразно убедиться, что в анализируемых образцах концентрация Апи и Даби не превышает 70 нг/мл, а Рива — 100 нг/мл.

#### ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

Турчик Е.В., Винник Ю.Ю., Шестерня П.А.  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (Красноярск)

#### Введение/цель

Цель: сопоставить оценку сердечно-сосудистого риска по шкале Framingham-30 и наличие субклинического атеросклероза у пациентов с различными формами псориаза.

#### Материалы и методы

В исследование включено 106 пациентов, обратившихся в КГБУЗ «Красноярский кожно-венерологический диспансер № 1» в период с 01.01.2018 по 01.12.2024. Пациенты разделены на три группы: изолированный бляшечный псориаз (бл-ПсО) — группа 3 ( $n=38$ ); блПсО и псориазный артрит (ПсА) — группа 2 ( $n=37$ ); пустулезный ладонно-подошвенный псориаз (плп-ПсО) — группа 1 ( $n=31$ ). Всем пациентам проведены ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий (БЦА) и артерий нижних конечностей (АНК); исследование липидного спектра (общий холестерин (ОХ), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ), аполипопротеины А (апоА) и аполипопротеины В (апоВ)); расчет индекса площади и тяжести псориаза (PASI); оценка сердечно-сосудистого риска (ССР) по шкале Framingham-30.

#### Результаты/обсуждение

Пациенты с плп-ПсО имели значительно более высокие показатели ОХ, ЛПНП и ЛПВП в сравнении с пациентами с блПсО при сопоставимых показателях индекса атерогенности (табл. 1). При этом пациенты группы 1 были значительно старше, тогда как в группах 2 и 3 все пациенты были моложе 45 лет. По данным УЗДГ субклинический атеросклероз определялся по утолщению комплекса интима-медиа  $>0,9$  мм или наличию атеросклеротических бляшек (локальное утолщение  $>1,5$  мм).

Статистически значимая большая частота атеросклероза выявлена у пациентов, имеющих ПсА (группа 2), в сравнении с пациентами, имевшими только блПсО — 45,9% и 23,7% при сопоставимости этих групп по возрасту, полу, стажу заболевания и тяжести поражения кожи. Результаты оценки ССР по шкале Framingham-30, которая может использоваться у лиц в возрасте старше 20 лет,



Таблица 1. Результаты исследования липидного спектра и ультразвукового дуплексного сканирования в группах

Показатели	Группа 1 (плп-ПсО)	Группа 2 (блПсО + ПсА)	Группа 3 (блПсО)	P
Возраст, Ме [Q25; Q75]	43,0 [34,0; 50,0]	36,0 [31,0; 40,0]	35,0 [28,5; 39,8]	$p_{1-2}=0,011^*$ $p_{1-3}=0,004$ $p_{2-3}=0,517$
Пол: мужской/женский	12(38,7±8,8%)/ 19(61,3±8,8%)	20(54,1±8,2%)/ 17(45,9±8,2%)	19(50,0±8,1%)/ 19(50,0±8,1%)	$p_{1-2}=0,207$ $p_{1-3}=0,349$ $p_{2-3}=0,726$
Стаж заболевания, лет	7,0 [5,0; 9,0]	10,0 [7,0; 18,0]	7,0 [5,0; 14,8]	$p_{1-2}=0,002$ $p_{1-3}=0,168$ $p_{2-3}=0,094$
Тяжесть поражения кожи, PASI	–	20,0 [5,0; 30,5]	14,5 [8,4; 21,0]	$p_{2-3}=0,731$
Холестерин общий, ммоль/л	5,37 [4,74; 6,31]	5,13 [4,32; 5,84]	4,56 [4,02; 5,36]	$p_{1-2}=0,172$ $p_{1-3}=0,008$ $p_{2-3}=0,153$
ЛПВП, ммоль/л	1,39 [1,05; 1,68]	1,13 [0,99; 1,28]	1,04 [0,93; 1,40]	$p_{1-2}=0,020$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,380$
ЛПНП, ммоль/л	3,29 [2,94; 4,00]	3,28 [2,46; 3,66]	2,70 [2,42; 3,21]	$p_{1-2}=0,198$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,071$
Холестерин не-ЛПВП, ммоль/л	4,03 [3,25; 4,60]	4,05 [3,04; 4,60]	3,40 [3,00; 4,20]	$p_{1-2}=0,913$ $p_{1-3}=0,136$ $p_{2-3}=0,214$
ЛПОНП, ммоль/л	0,60 [0,40; 0,70]	0,60 [0,40; 0,95]	0,60 [0,40; 0,95]	$p_{1-2}=0,530$ $p_{1-3}=0,630$ $p_{2-3}=0,875$
ТГ, ммоль/л	1,26 [0,89; 1,56]	1,30 [0,79; 2,08]	1,31 [0,88; 1,89]	$p_{1-2}=0,633$ $p_{1-3}=0,873$ $p_{2-3}=0,703$
Индекс атерогенности	2,70 [2,10; 3,70]	3,50 [2,45; 4,40]	3,2 [2,5; 3,8]	$p_{1-2}=0,252$ $p_{1-3}=0,565$ $p_{2-3}=0,523$
Апо А, г/л	1,69 [1,49; 1,99]	1,43 [1,25; 1,54]	1,40 [1,28; 1,59]	$p_{1-2}=0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,817$
Апо В, г/л	1,08 [0,95; 1,28]	1,00 [0,76; 1,16]	0,90 [0,80; 1,09]	$p_{1-2}=0,065$ $p_{1-3}=0,011$ $p_{2-3}=0,555$
Наличие атеросклероза	13 (41,9±8,9%)	17 (45,9±8,2%)	9 (23,7±6,9%)	$p_{1-2}=0,741$ $p_{1-3}=0,104$ $p_{2-3}=0,042$

были сопоставлены с наличием атеросклероза по данным УЗДГ: выявлена умеренная отрицательная корреляция между группой риска и наличием атеросклероза: в группе 1 ( $r=-0,517$ ;  $p<0,001$ ), в группе 2 ( $r=-0,468$ ;  $p=0,002$ ), в группе 3 ( $r=-0,471$ ;  $p=0,018$ ). Оценка чувствительности и специфичности шкалы Framingham-30 в отношении результатов УЗДС составила в группе 1 (Se=100%; Sp=38,8%), в группе 2 (Se=88,2%; Sp=45,0%), в группе 3 (Se=88,9%; Sp=41,4%). Низкая специфичность в данном

контексте свидетельствует о 50–60%-й вероятности ошибки при установлении низкого ССР.

#### Выводы/заключение

Развитие ПсА у пациентов с блПсО в молодом возрасте статистически значимо повышает риск развития атеросклероза. Оценка ССР у пациентов с ПсО и ПсА в молодом возрасте представляет сложную задачу, скрининговое использование УЗДС позволит уменьшить вероятность ложной низкой оценки.

**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
СЕРОНЕГАТИВНОГО РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА**  
**Федорова А.В., Фишман В.С., Кокшарова Г.С.,**  
**Гридина М.М., Сальников П.А., Королев М.А.**

Научно-исследовательский институт клинической  
и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ  
«Федеральный исследовательский центр Институт  
цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

**Введение/цель**

Гетерогенность патогенетических механизмов развития ревматоидного артрита (РА) находит свое отражение в существовании широкого спектра фенотипов заболевания. Серопозитивный и серонегативный ревматоидные артриты, по-видимому, имеют разные механизмы генетической предрасположенности, поскольку аллели общего эпитопа HLA-DRB1, а также ряд других генов связаны в первую очередь с серопозитивным ревматоидным артритом, что позволяет предположить, что данные фенотипы являются частично отдельными заболеваниями. Особый интерес вызывает ассоциация риска развития РА и формирования различных субтипов болезни с генами регуляции воспаления (*NLRP3*, *MEFV*, *NOD2*, *TNFAIP3*, *ANKRD55*, *TLR3*, *IRF5* и *DHCR7*), для которых описана статистически значимая взаимосвязь с таким аутовоспалительными синдромами как семейная средиземноморская лихорадка и криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS).

**Цель:** изучить взаимосвязь полиморфизмов генов регуляции воспаления (*NLRP3*, *MEFV*, *NOD2*, *TNFAIP3*, *ANKRD55*, *TLR3*, *IRF5* и *DHCR7*) с риском развития серонегативного ревматоидного артрита.

**Материалы и методы**

В исследование включено 16 больных серонегативным РА в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) 2010 г. при отрицательных ревматоидном факторе и антителах к циклическому цитруллинированному пептиду, отсутствии клинических признаков и семейного анамнеза аутовоспалительных заболеваний (80% женщин, 20% мужчин; медиана возраста 38 (24; 49) лет, медиана длительности заболевания 19 (11; 5; 32) лет). Всем пациентам проводилось таргетное секвенирование экзонов генов *NLRP3*, *MEFV*, *NOD2*, *TNFAIP3*, *ANKRD55*, *TLR3*, *IRF5* и *DHCR7* на основе гибридационной системы обогащения. Интерпретация найденных вариантов проводилась в соответствии с Российскими рекомендациями по обработке результатов массового параллельного секвенирования (MPS); добракачественные и вероятно доброкачественные варианты из анализа исключались. Статистический анализ данных был проведен методом бутстрепинга. Для этого из популяционной базы данных Gnomad сэмпировались варианты, расположенные в экзонах таргетированных генов. Вероятность сэмпирования каждого варианта была установлена равной встречаемостью варианта популяции в популяции; количество попыток сэмпировать вариант было равным числу образцов в исследовании. Сэмпирования повторялись более 100 раз.

**Результаты/обсуждение**

Мы обнаружили 6 редких генетических вариантов: *NLRP3:c.2150+77C>G*, *TNFAIP3:c.839G>A*, *DHCR7:c.1168C>T*, *MEFV:c.2084A>G*, *NOD2:c.2938dup*, *TLR3:c.889C>G*. Статистический анализ показал, что частота встречаемости вариантов

с частотой менее 1% статистически значимо не отличается от случайного распределения, полученного методом бутстрепинга ( $p=0,08$ ). Однако один из вариантов (*MEFV:c.2084A>G*), найденный у двух неродственных пациентов, представляет особый интерес, так как он был ранее описан как патогенный для семейной средиземноморской лихорадки. Для определения значимости ассоциации найденных вариантов с РА планируется расширить выборку пациентов.

**Выводы/заключение**

Проведенный анализ не выявил статистически значимых ассоциаций между генетическими вариантами в экзонах генов *NLRP3*, *MEFV*, *NOD2*, *TNFAIP3*, *ANKRD55*, *TLR3*, *IRF5* и *DHCR7* и риском развития серонегативного РА. Клиническая значимость варианта *MEFV:c.2084A>G* требует дальнейшей проверки на расширенной выборке.

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ,  
АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНТЕНСИВНОСТЬЮ БОЛИ  
ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ  
НА РАННЕЙ СТАДИИ**

**Хальметова А.Р., Лиля А.М., Таскина Е.А.,**  
**Алексеева Л.И., Савушкина Н.М., Кашеварова Н.Г.,**  
**Стребкова Е.А., Алексеева О.Г., Кудинский Д.М.**  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

**Введение/цель**

**Цель:** оценить факторы риска, ассоциированные с выраженностью боли у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов на ранней стадии.

**Материалы и методы**

В исследование включены 109 женщин в возрасте 35–70 лет с болью в коленном суставе длительностью  $\leq 1$  года и минимальными рентгенологическими изменениями (0–II степень по Kellgren–Lawrence без сужения суставной щели). На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта с данными антропометрии, анамнеза, клинического осмотра и шкал/индексов (ВАШ, WOMAC, KOOS, ОСЗП). Проводились рентгенография, УЗИ, МРТ и лабораторные исследования.

**Результаты/обсуждение**

У 15% пациентов отмечалась боль по ВАШ  $\geq 40$  мм. Эти пациенты были старше (52,5 [42; 62,5] против 44 [38; 52] лет;  $p=0,02$ ), имели больший ИМТ (28 [25; 31,6] против 24 [21; 28]  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;  $p=0,04$ ) хуже показатели суммарного WOMAC (1245 [872; 1510] против 248 [90; 410] мм;  $p<0,001$ ), KOOS (44 [37; 67] против 79 [63; 88]%;  $p<0,001$ ) и ОСЗП (60 [47; 80] против 29,5 [10; 50] мм;  $p<0,001$ ). У них чаще встречался метаболический синдром (МС) (56,3% против 25,8%;  $p=0,03$ ), выявлялся клинически значимый синовит при осмотре (50% против 13,9%;  $p<0,001$ ), а также

**Таблица 1. Сравнительный анализ параметров WORMS у пациенток с различной выраженностью боли.**

Параметр	Боль <40 мм	Боль $\geq 40$ мм	<i>p</i>
	0–1 (1,6%)	0–0 (0%)	
Интенсивность сигнала и морфология хряща (по центру МТФС и ЛТФС в коронарной проекции, ПФС в боковой проекции)	1–1 (1,6%)	1–3 (21,4%)	0,002
	2–19 (29,7%)	2–5 (35,8%)	
	3–39 (60,8%)	3–3 (21,4%)	
	4–4 (6,3%)	4–2 (14,3%)	
	5–0 (0%)	5–1 (7,1%)	
	6–0 (0%)	6–0 (0%)	

Продолжение таблицы 1

Параметр	Боль <40 мм	Боль ≥40 мм	p
Остеит в медиальном мыщелке БК	0–61 (95,3%)	0–9 (64,3%)	0,002
	1–2 (3,1%)	1–3 (21,4%)	
	2–1 (1,6%)	2–2 (14,3%)	
Остеит в латеральном мыщелке ББК	0–64 (100%)	0–13 (92,9%)	0,03
	1–0 (0%)	1–1 (7,1%)	
	2–1 (1,6%)	2–2 (14,3%)	
Остеит в центральной части ББК	0–63 (98,4%)	0–12 (85,7%)	0,024
	1–0 (0%)	1–0 (0%)	
	2–1 (1,6%)	2–2 (14,3%)	
СК в медиальном мыщелке БК	0–61 (95,3%)	0–11 (78,6%)	0,037
	1–3 (4,7%)	1–2 (14,3%)	
	2–0 (0%)	2–1 (7,1%)	
СК в медиальном мыщелке ББК	0–63 (98,4%)	0–12 (85,8%)	0,045
	1–1 (1,6%)	1–1 (7,1%)	
	2–0 (0%)	2–1 (7,1%)	
СК в латеральном мыщелке ББК	0–64 (100%)	0–12 (85,7%)	0,002
	1–0 (0%)	1–2 (14,3%)	
	2–1 (1,6%)	2–2 (14,3%)	
СК в центральной части ББК	0–61 (95,3%)	0–11 (78,6%)	0,008
	1–3 (4,7%)	1–1 (7,1%)	
	2–0 (0%)	2–2 (14,3%)	
СО в медиальном мыщелке БК	0–64 (100%)	0–13 (92,9%)	0,031
	1–0 (0%)	1–0 (0%)	
	2–0 (0%)	2–1 (7,1%)	
СО в медиальном мыщелке ББК	0–62 (100%)	0–12 (85,8%)	0,01
	1–0 (0%)	1–1 (7,1%)	
	2–0 (0%)	2–1 (7,1%)	
Задняя коллатеральная связка	0–62 (96,9%)	0–11 (78,6%)	0,011
	1–2 (3,1%)	1–3 (21,4%)	
	2–1 (1,6%)	2–2 (14,3%)	
Тело медиального мениска	0–27 (42,1%)	0–2 (14,4%)	0,039
	1–28 (43,8%)	1–7 (50%)	
	2–4 (6,3%)	2–3 (21,4%)	
	3–5 (7,8%)	3–1 (7,1%)	
	4–0 (0%)	4–1 (7,1%)	

**Примечание:** МТФС – медиально-тибиофemorальное сочленение; ЛТФС – латерально-тибиофemorальное сочленение; ПФС – пателлофemorальное сочленение; БК – бедренная кость; ББК – большеберцовая кость; СК – субхondральные кисты, СО – субхondральный остеоэксlerоз

остеофиты по данным УЗИ (50% против 13,9%) и МРТ (57,1% против 21,9%;  $p < 0,005$ ). Показатели по WORMS также были статистически значимо хуже в этой группе (табл. 1).

#### Выводы/заключение

Боль на ранних стадиях ОА ассоциируется с многими факторами: возрастом, ИМТ, ОСЗП, результатами шкалы KOOS и индекса WOMAC, наличием МС, а также с показателями, полученными при инструментальной диагностике (УЗИ и МРТ).

#### ПРОГРАММА ПО ОТКАЗУ ОТ КУРЕНИЯ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ:

#### АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И НЕУДАЧ

Хохлова Ю.В., Лесняк О.М.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

#### Введение/цель

Курение ассоциируется с повышением риска развития, более тяжелым течением ревматоидного артрита (РА)

и снижением эффективности лечения, что обуславливает необходимость разработки эффективных методов отказа от курения пациентов с РА.

**Цель:** разработать и оценить эффективность программы по отказу от курения для пациентов с ревматоидным артритом.

#### Материалы и методы

Дизайн одномоментное поперечное исследование с последующим проспективным наблюдением. Из регистра амбулаторных ( $n=1000$ ) и стационарных пациентов ( $n=2000$ ) с РА после исключения дублирующих и неполных записей включено 806 и 1896 пациентов соответственно. Анализировались демографические данные, клинические характеристики РА, статус курения. 194 курящим пациентам с РА проведено индивидуальное профилактическое консультирование и предложено посещение впервые разработанной «Школы по отказу от курения».

#### Результаты/обсуждение

В одномоментное исследование включено 474 мужчины и 2228 женщин с РА, средний возраст  $61,1 \pm 13,2$  года. Из них на момент исследования курили 18%. Курящие пациенты были моложе ( $p=0,000001$ ), с дебютом в более раннем возрасте ( $p=0,02$ ), имели более высокую активность РА ( $p=0,002$ ), у них чаще регистрировался серопозитивный РА ( $p=0,0001$ ). 123 женщины и 71 мужчина получили индивидуальное профилактическое консультирование, включая 38 человек, посетивших «Школу по отказу от курения при РА». Через 12 месяцев не курили 10,8%. Отказавшиеся от курения были более мотивированы ( $p=0,001$ ), у них чаще наблюдалась коморбидность и больше предыдущих попыток отказа. Характеристики РА не влияли на решение пациента прекратить курение. В целом отказались от курения либо снизили его интенсивность 35 (18,7%) участников: 12 (31,6%) – после посещения «Школы», 23 (14,7%) – после однократного индивидуального консультирования ( $p=0,016$ ). Среди барьеров к отказу от курения преобладали общепринятые («стало привычкой»), и только 1% пациентов отметили, что курение помогает справляться с болью в суставах. В течение всего наблюдения ни один из прекративших не возобновил курение.

#### Выводы/заключение

Программа отказа от курения у пациентов с РА эффективна и должна стать частью клинической ревматологической практики.

#### СУРРОГАТНЫЙ МАРКЕР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКОЙ

Шалыгина М.В., Волков А.В., Попкова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)

#### Введение/цель

Системная красная волчанка (СКВ) ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), который не объясняется только традиционными факторами риска (ТФР). У пациентов с СКВ наблюдается ускоренное развитие атеросклероза, что обусловлено хроническим воспалением, дисфункцией эндотелия и иммунными нарушениями. Вероятность инфаркта миокарда и инсульта возрастает уже в молодом возрасте у пациентов с СКВ по сравнению с общей популяцией. В связи с этим



особое значение приобретает ранняя диагностика ССЗ. Одним из суррогатных маркеров раннего поражения сосудов является артериальная ригидность.

**Цель:** изучение артериальной жесткости по индексу аугментации (AIx, augmentation index) у больных системной красной волчанкой.

#### Материалы и методы

В исследование включено 114 пациентов и 39 лиц контрольной группы, сопоставимые по полу и возрасту. Наиболее частыми клиническими проявлениями СКВ были поражение суставов – 67 (59%), кожи – 36 (31%), гематологические нарушения – 34 (30%). Антинуклеарный фактор (НЕР-2) был выявлен в 100% случаев, позитивность по анти-дсДНК – у 80 (70%), гипокплементемия – у 76 (67%) пациентов. Большинство пациентов имели среднюю (52 (46%)) и высокую (30 (26%)) степень активности; медиана – 7 (4; 10) баллов. Терапию глюкокортикоидами (ГК) получал 91 (80%) пациента, гидроксихлорохином (ГХ) – 80 (70%), другими цитостатическими препаратами – 38 (33%) пациентов на момент включения в исследование. Всем участникам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) общих сонных артерий (ОСА) с исследованием AIx для выявление атеросклеротической бляшки (АТБ). Перед УЗИ все проходили инструментально-лабораторные исследования, обследование наличия ТФР, выполнялся расчет риска развития ССЗ по шкале QRISK-3.

#### Результаты/обсуждение

Значения артериальной ригидности у пациентов с СКВ по сравнению с контрольной группой были статистически значимо выше: AIx слева – 1,9 (–0,2; 5,3)% и 0,0 (–1,1; 2,1)%; AIx справа – 1,1 (–0,1; 5,1)% и 0,1 (–0,6; 2,3)% ( $p < 0,05$  во всех случаях). Артериальная гипертензия чаще встречалась при СКВ (38% против 20%;  $p = 0,02$ ), тогда как другие ТФР, а также частота АТБ не различались. Риск ССЗ по QRISK-3 был выше в группе СКВ: 5,1 (2,6; 9,6)% против 0,6 (0,2; 1,9)% ( $p < 0,05$ ). Проведен сравнительный анализ между пациентами и контролем с и без АТБ. AIx не отличался между обследуемыми с АТБ. Больные СКВ без АТБ имели более высокую сосудистую жесткость по сравнению с контрольной группой: 1,2 (–0,6; 4,8)% против –0,04 (–1,1; 1,2)% ( $p = 0,01$ ) по AIx левой ОСА; 0,9 (–0,1; 4,5)% против –0,08 (–0,9; 1,3)% ( $p = 0,02$ ) по AIx правой ОСА. При проведении корреляционного анализа в группе СКВ выявлена статистически значимая ассоциация AIx слева с толщиной комплекса «интима-медиа» (КИМ;  $r = 0,312$ ) и QRISK-3 ( $r = 0,24$ ). AIx справа был ассоциирован с анти-β2-ГП 1 IgG ( $r = 0,252$ ), QRISK-3 ( $r = 0,248$ ) и КИМ ( $r = 0,356$ ) ( $p < 0,05$  во всех случаях). Полученные данные указывают на снижение эластичности сосудистой стенки, демонстрируют повышенный сердечно-сосудистый риск у пациентов с СКВ, обусловленный как традиционными факторами, так и факторами, связанными с самим заболеванием, и способствуют ускоренному атерогенезу и сосудистой дисфункции.

#### Выводы/заключение

Результаты могут свидетельствовать о многофакторном механизме сосудистых изменений при СКВ. Полученные результаты могут служить основой для более точной стратификации риска и персонализированного подбора терапии у пациентов с СКВ.

**БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА С ДЕБЮТОМ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ**  
Шорникова Л.А., Пальшина С.Г., Васильев В.И.,  
Шорникова Н.С., Александрова Е.Н.,  
Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Гайдук И.В.  
ООО «Ревмоцентр» (Москва)

#### Введение/цель

Предполагают, что болезнь Шегрена (БШ) диагностируется в детском возрасте на основании критериев Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR) только у 1% пациентов.

**Цель:** предоставить клиничко-лабораторную характеристику дебюта ювенильной болезни Шегрена (ЮБШ) и оценить возможность диагностики заболевания при использовании Российских критериев.

#### Материалы и методы

В исследование включено 174 пациента с БШ (166 женщин, 8 мужчин), у которых в период с 1975 по 2025 г. была верифицирована БШ. Всем пациентам проводилось стоматологическое (сиалометрия, сиалография, ультразвуковое исследование и части большим – биопсия малых и увеличенных околоушных слюнных желез), офтальмологическое (тест Ширмера, проба Норна, окраска витальными красителями) обследование. Иммунологическое исследование включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии НЕР-2 методом непрямой иммунофлюоресценции, определение сывороточной концентрации антинуклеарных антител и ревматоидного фактора (РФ) методом иммуноферментного анализа. При выявлении анти-ДНК концентрация этих антител дополнительно определялась методом непрямой иммунофлюоресценции на *Crithidia luciliae*.

#### Результаты/обсуждение

Медиана длительности заболевания на момент верификации БШ составила 12 лет. Медиана возраста в дебюте заболевания – 14 (2–18) лет. Медиана возраста на момент постановки диагноза – 25 лет. БШ была выявлена непосредственно в детском возрасте у 56 (32,2%) человек (48 девочек, 8 мальчиков), но только у четверти этих пациентов клиническая картина удовлетворяла критериям ACR/EULAR. Заболевание дебютировало в возрасте до 5 лет у 15 (8,6%) человек, в 6–10 лет – у 37 (21,2%), в 11–15 лет – у 65 (37,4%), в 16–18 лет – у 57 (32,8%) человек. Первыми клиническими проявлениями были: рецидивирующий паротит (63,2%), ксеростомия (15,5%), офтальмологические проявления (10,5%), суставной синдром (11,9%), пурпура (11,4%), лихорадка (6,8%), синдром Рейно (5%), утомляемость (5,7%), увеличение слюнных/слезных желез (4%) и лабораторные изменения: лейкопения (65%), повышение скорости оседания эритроцитов (90%), гиперпротеинемия (70%), гипергаммаглобулинемия (90%), за счет повышения IgG (75%), IgA (58%), АНФ (100%), анти-Ro/SS-A (97%), анти-La/SS-B (64%), анти-RNP (3%), РФ (95%). Прогрессирующий пришеечный кариес, рецидивирующие ринит, синусит, отит, трахеобронхит, стоматит и лабораторные признаки аутоиммунных заболеваний у 10–15% пациентов предшествовали классическим железистым и внежелезистым проявлениям.

#### Выводы/заключение

Болезнь Шегрена с ювенильным дебютом часто остается недиагностированной из-за ее отличных клинических проявлений по сравнению с формами заболевания у взрослых. ЮБШ чаще дебютирует с рецидивирующего

паренхиматозного паротита, характеризуется высокой В-клеточной гиперактивностью с преобладающим иммунофенотипом АНФ, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, РФ. Российские диагностические критерии БШ позволяют верифицировать заболевание в детском возрасте у большего количества пациентов в сравнении с классификационными критериями ACR/EULAR — за счет учета сиалографических изменений как основного стоматологического признака ввиду отсутствия функциональных нарушений и сухости у большинства пациентов в дебюте ЮБШ.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА  
РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УЧРЕЖДЕНИЯХ  
ПЕРВИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ  
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН: РЕЗУЛЬТАТЫ  
АНКЕТИРОВАНИЯ (2023 Г.)**

**Шукурова С.М., Зоидова Ф.М., Гоибназаров А.А.,  
Джамиллов Б.С., Ходжиев А.А.**

*ГОУ «Институт последипломного образования в сфере  
здравоохранения Республики Таджикистан» (Душанбе,  
Республика Таджикистан)*

**Введение/цель**

Ревматические заболевания (РЗ) представляют значительную проблему для здравоохранения, приводя к инвалидизации и снижению качества жизни. Оценка распространенности РЗ в Республике Таджикистан затруднена из-за несовершенства существующих систем сбора данных. Настоящее исследование направлено на оценку распространенности РЗ на уровне первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) в 2023 г. с использованием анкетирования.

**Цель:** определить распространенность наиболее часто встречаемых ревматических заболеваний среди взрослого населения Республики Таджикистан в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в 2023 г., оценить частоту впервые выявленных случаев и лиц с инвалидностью по данной причине.

**Материалы и методы**

Материалом исследования послужили данные о распространенности РЗ в учреждениях ПМСП Республики Таджикистан за 2023 г. Информация собиралась с помощью специально разработанной анкеты, включающей 11 наиболее распространенных РЗ: остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА), спондилоартрит (СпА), реактивный артрит (РеА), острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС), подагра, системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), дерматомиозит (ДМ) и системные васкулиты (СВ). Анкета содержала данные о числе пациентов с каждым из указанных заболеваний, количестве впервые выявленных случаев и числе лиц с установленной инвалидностью. Информация была собрана от руководителей ПМСП различных регионов республики.

**Результаты/обсуждение**

В 2023 г. в учреждениях ПМСП Республики Таджикистан было зарегистрировано 12163 РЗ. Среди них 1260 (10,4%) были впервые выявлены, а 1378 (11,3%) пациентов имели группу инвалидности. Структура РЗ среди обследованных пациентов: ОА — 2864 случая, РА — 6039 случаев, СпА — 184 случая, РеА — 313 случаев, ОРЛ — 298 случаев, ХРБС — 1315 случаев, подагра — 729 случаев, СКВ — 132 случая, ССД — 38 случаев, ДМ — 20 случаев, СВ — 211 случаев.

Число впервые выявленных случаев в 2023 г.: ОА — 119, РА — 858, РеА — 19, ОРЛ — 1, ХРБС — 6. Среди лиц, имевших инвалидность, 122 страдали ОА, 859 — РА, 42 — СпА, 21 — РеА, 37 — ОРЛ, 206 — ХРБС, 24 — подагрой, 37 — СКВ, 4 — ССД, 25 — СВ. Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности РЗ в Республике Таджикистан и значительной доле пациентов с инвалидностью. Необходимость в эпидемиологических исследованиях с использованием более валидных методов сбора данных подтверждается расхождением полученных результатов с официальной статистикой Минздрава. Дефицит врачей-ревматологов (31 специалист на всю страну) вызывает на ограниченность доступа к специализированной медицинской помощи и способствует самолечению, что негативно отражается на прогнозе заболевания и приводит к росту инвалидизации.

**Выводы/заключение**

Настоящее исследование, проведенное на основе анкетного опроса, показало высокую распространенность РЗ в учреждениях ПМСП Республики Таджикистан в 2023 г. Значительная доля пациентов с РЗ имеет группу инвалидности, что подчеркивает необходимость улучшения диагностики, лечения и профилактики данных заболеваний, а также усиления кадрового потенциала в области ревматологии. Необходимы дальнейшие исследования с применением более совершенных методологий для получения более точных данных о распространенности РЗ в республике.

**ВАЛИДАЦИЯ ИНДЕКСА АКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ  
КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ (SLE-DAS) В РОССИЙСКОЙ  
КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ**

**Шумилова А.А.<sup>1</sup>, Шолкина П.А.<sup>1</sup>, Лила А.М.<sup>1,2</sup>,  
Luís Sousa Inês<sup>3,4</sup>, Решетняк Т.М.<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт  
ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва)*

*<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России (Москва)*

*<sup>3</sup>Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira  
Interior (Ковильян, Португалия)*

*<sup>4</sup>Rheumatology Department, Unidade Local de Saúde  
de Coimbra (Коимбра, Португалия)*

**Введение/цель**

Своевременная и точная оценка активности системной красной волчанки (СКВ) имеет ключевое значение для принятия решений в отношении терапии и реализации стратегии «treat-to-target» (лечение до достижения цели). Индекс активности системной красной волчанки (SLE-DAS) — новый разработанный показатель, обеспечивающий непрерывную, взвешенную оценку активности заболевания. Однако его эффективность ранее не изучалась в российской популяции.

**Цель:** валидировать индекс SLE-DAS в российской когорте пациентов с системной красной волчанкой.

**Материалы и методы**

Проспективное исследование включало 200 пациентов с СКВ, наблюдаемых не менее 12 месяцев в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Медиана возраста пациентов составила 35,0 [26,0–43,0] лет, медиана длительности заболевания — 63,0 [22,0–158,0] месяцев. Большинство составили женщины (84,5%). Клинические и лабораторные

данные были проанализированы для оценки характеристик индекса SLE-DAS. Внутренняя согласованность SLE-DAS оценивалась с использованием коэффициента альфа Кронбаха. Конвергентная валидность определялась через корреляцию с индексом активности системной красной волчанки (SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и глобальной оценкой врача (PGA). Для сравнения способности SLE-DAS и SLEDAI-2K выявлять активную СКВ был проведен ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности (ППЦ), отрицательной прогностической ценности (ОПЦ) и коэффициента каппа Коэна. Восприимчивость (responsiveness) анализировалась с помощью теста Уилкоксона, SRM и d Коэна.

#### Результаты/обсуждение

На момент включения медиана SLEDAI-2K составила 8,0 [4,0–12,0], медиана PGA – 0,99 [0,58–1,35], медиана SLE-DAS – 8,38 [2,09–17,39]. SLE-DAS продемонстрировал высокую конвергентную валидность: коэффициент корреляции Спирмена составил 0,878 для SLEDAI-2K и 0,878 для PGA. Внутренняя согласованность была умеренной для бинарных клинических компонентов ( $\alpha$  Кронбаха=0,663), тогда как для количественных показателей согласованность была минимальной. Согласно критериям DORIS (Definition of remission in SLE), 90,5% пациентов были классифицированы как имеющие активное заболевание. ROC-анализ показал сопоставимую диагностическую точность: AUC=0,873 для SLE-DAS и 0,872 для SLEDAI-2K. После реклассификации пациентов, получающих глюкокортикоиды >5 мг/сут. без признаков активности, в категорию неактивного заболевания показатели SLE-DAS улучшились (AUC=0,969; чувствительность 94,3%; специфичность 97,6%; ППЦ=99,3%; ОПЦ=82,0%;  $\kappa$ =0,86). Восприимчивость индекса была подтверждена через 6 и 12 месяцев (SRM=–0,78 и –0,66; оба  $p<0,0001$ ). Эти данные подтверждают высокую точность, согласованность и чувствительность SLE-DAS в условиях клинической практики.

#### Выводы/заключение

Индекс SLE-DAS является валидным, чувствительным и клинически значимым инструментом для оценки активности заболевания у российских пациентов с СКВ. Его внедрение в рутинную практику может улучшить стандартизированную оценку и динамическое наблюдение в отношении ответа на терапию.

#### НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ИСХОД ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ПОДАГРОЙ Щемелева Е.В., Скородумова Е.А., Повзун А.С.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» (Санкт-Петербург)

#### Введение/цель

Нарушение функции почек характерно для больных подагрой. По данным ряда исследований известно, что пациенты с подагрой и хронической болезнью почек (ХБП) имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Также было показано, что у пациентов со сниженной функцией почек существенно увеличивается смертность от всех причин.

Цель: оценить нарушение функции почек и исход госпитализации у больных с острым коронарным синдромом и подагрой.

#### Материалы и методы

В одномоментном ретроспективном наблюдательном исследовании оценивались функция почек и исход госпитализации у 94 больных подагрой, находившихся в СПб НИИСП им. И.И. Джанелидзе с диагнозом острый коронарный синдром (ОКС) в 2021–2024 гг. Средний возраст пациентов составил  $63,4 \pm 1,1$  года, из них мужчин – 84 (89,4%), женщин – 10 (10,6%). Диагноз подагры у всех больных подтвержден ревматологом ранее, до госпитализации. Ведение пациентов с ОКС проводилось в соответствии с актуальными рекомендациями РКО. В качестве группы сравнения рассматривались 90 пациентов с ОКС без подагры, сопоставимые по полу и возрасту (средний возраст  $60,5 \pm 1,1$  года, мужчин – 80 (88,9%), женщин – 10 (11,1%)). Всем пациентам определялся уровень креатинина и рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле CKD-EPI на момент поступления в стационар. Также оценивались длительность и исход госпитализации (выписка, смерть) и причины летального исхода при его возникновении. Выполнена статистическая обработка результатов.

#### Результаты/обсуждение

В группе ОКС + подагра (группа 1) количество пациентов с рСКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> составило 35 (37,2%) человек, в группе сравнения (группа 2) – 14 (15,6%) больных ( $p<0,05$ ). В обеих когортах длительность госпитализации статистически значимо не различалась и составляла  $11,9 \pm 1,3$  и  $12,1 \pm 0,5$  дней соответственно. Количество умерших больных в группе ОКС + подагра составило 8 (8,5%), при этом все летальные исходы в этой группе произошли среди больных, имевших ХБП С3а стадии и выше, средняя рСКФ –  $29,3 \pm 3,9$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В группе сравнения количество летальных исходов – 5 (5,6%), а умершие больные имели как нормальную, так и сниженную функцию почек, средняя рСКФ составила  $65,5 \pm 10,0$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ( $p<0,001$ ). Причинами смерти в группе 1 были: острая левожелудочковая недостаточность – 6 (75,0%), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – 2 (25,0%); в группе 2: острая левожелудочковая недостаточность – 4 (80,0%), разрыв миокарда с тампонадой сердца – 1 (20,0%).

#### Выводы/заключение

Согласно полученным результатам, можно предположить, что сниженная функция почек у больных подагрой является существенным фактором риска летального исхода при остром коронарном синдроме. Вероятно также, что имеющаяся ХБП, является провоцирующим фактором для развития ТЭЛА у таких пациентов.

#### ОСОБЕННОСТИ БОЛИ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ И ИЗМЕНЕНИЯМИ В КРАНИОВЕРТЕБРАЛЬНОМ ПЕРЕХОДЕ

Юскаева А.Р., Лапшина С.А., Абдракипов Р.З., Сухорукова Е.В., Абдулганиева Д.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань)

#### Введение/цель

Пациенты со спондилоартритами (СПА) и изменениями в краниовертебральном переходе (КВП) сталкиваются



с многообразием болевого синдрома и снижением качества жизни. Болезненные ощущения в этой области могут проявляться по-разному и могут значительно влиять на функциональные возможности и общее самочувствие пациентов.

**Цель:** оценить особенности болевого синдрома и качества жизни у пациентов со спондилоартритом и МРТ-верифицированными изменениями краниовертебрального перехода.

#### Материалы и методы

63 пациентам со СпА проведена МРТ-диагностика КВП. Средний возраст —  $46,03 \pm 13,07$  года. Активность по ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка) —  $3,65 \pm 1,0$ . Медиана длительности заболевания — 172 [2; 432] месяца. Оценивались интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), ее характер — по опросникам: нейропатическая (НБ) — PD (Pain Detect), центральная сенситизация (ЦС) — CSI (Central Sensitization); проводилась оценка неврологического статуса, качества жизни по опроснику SF-36 (Short Form 36), индекса NDI (Neck Disability Index), оценивающего ограничения жизнедеятельности из-за боли в шее. Наличие отклонений в КВП определяли при помощи измерения краниометрических параметров в атлантаксиальной области, после чего пациенты были поделены на две группы: группа 1 — с изменениями в КВП (71,4%), группа 2 — без изменений (28,6%).

#### Результаты/обсуждение

71,4% имели боль в шее, которая чаще встречалась у пациентов с изменениями в шее, из них НБ — 54%, ЦС — 36,5%. Среднее значение боли по шкале ВАШ —  $6,07 \pm 1,73$ ; значение выше у пациентов с наличием ЦС ( $r_{sp}=0,368$ ;  $p=0,003$ ). Боль в шее у пациентов с МРТ-изменениями в КВП связана с НБ ( $r_{sp}=0,316$ ;  $p=0,012$ ), ЦС ( $r_{sp}=0,316$ ;  $p=0,012$ ). Среднее значение ментального компонента SF-36 —  $41,50 \pm 10,10$ , физического —  $33,86 \pm 10,51$ ; уровень ВАШ коррелировал с физическим компонентом ( $r_{sp}=-0,272$ ;  $p=0,031$ ). У 84% было ограничение жизнедеятельности из-за боли в шее различной степени, которая коррелировала с НБ ( $r_{sp}=0,370$ ;  $p=0,003$ ). Выявлена связь между отклонениями в КВП и физическим компонентом SF-36 ( $r_{sp}=0,316$ ;  $p=0,012$ ), NDI ( $r_{sp}=0,316$ ;  $p=0,012$ ).

#### Выводы/заключение

У пациентов со СпА и изменениями в КВП боль в шее встречается чаще и имеет мультифакториальную природу. Качество жизни у этих пациентов статистически значимо ниже, в том числе из-за ограничений в шее. Понимание особенностей болевого синдрома и его воздействия на качество жизни является необходимым для разработки целенаправленных стратегий лечения и реабилитации, что может существенно улучшить общее состояние пациентов.

#### «ЭКСПЕРТЛФК»: МОБИЛЬНОЕ РЕШЕНИЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ СО СПОНДИЛОАРТРИТАМИ

Юскаева А.Р., Лапшина С.А., Абдулганиева Д.И.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Казань)

#### Введение/цель

Доказано, что около половины эффективности консервативного лечения пациентов со спондилоартритами (СпА) достигается за счет регулярной адаптированной лечебной физической культуры (ЛФК). Несмотря на это, многие пациенты недооценивают важность немедикаментозных методов терапии, что частично способствует прогрессированию активности заболевания и развитию инвалидности — в некоторых случаях до 90%.

**Цель:** разработать модель виртуального инструктора по ЛФК для пациентов со спондилоартритами.

#### Материалы и методы

Проведены анализ существующих аналогов, интервью с ревматологами, физиотерапевтами и реабилитологами, а также глубинное интервью с фокус-группой из 50 пациентов, из которых 60% ( $n=30$ ) имели подтвержденный диагноз анкилозирующий спондилит (АС), 40% ( $n=20$ ) — псориатический артрит (ПсА). Средний возраст пациентов составил  $44,2 \pm 12,66$  года; среди них 69% ( $n=35$ ) мужчин и 31% ( $n=25$ ) женщин. Активность АС оценивалась по шкале ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score с определением уровня С-реактивного белка), средний показатель был равен  $2,55 \pm 1,09$ .

#### Результаты/обсуждение

90% опрошенных ( $n=45$ ) считают ЛФК важной частью комплексного лечения СпА, однако регулярно упражнения выполняли лишь 20% ( $n=20$ ). Основными препятствиями для приверженности к ЛФК являются невозможность постоянного посещения специализированных центров, высокая стоимость личных инструкторов и отсутствие удобной платформы для занятий. В результате был разработан прототип мобильного приложения, включающего интуитивно понятный интерфейс, информационный блок, видеоуроки, напоминания, контроль активности и мониторинг функциональных нарушений. Видеоуроки подготовлены опытными специалистами в области ревматологии, терапии и реабилитации. Обратная связь от фокус-группы позволила сформировать набор адаптированных упражнений, отвечающих потребностям пользователей. MVP приложения был протестирован участниками, из которых 80% ( $n=40$ ) отметили удобство интерфейса и оригинальность решений, 85% ( $n=43$ ) — готовность начать занятия по предложенной программе, а 60% ( $n=30$ ) выразили желание приобрести приложение после его выхода.

#### Выводы/заключение

Внедрение современного мобильного решения для проведения ЛФК создает новые возможности в реабилитации пациентов с ревматическими заболеваниями, способствуя восстановлению мышечного тонуса, повышению общей физической активности и улучшению качества жизни при условии удобства и доступности для пациентов со СпА.





**ИВЛИЗИ®**

дивозилимаб

- ✦ Влияет на патогенез заболевания путем деплеции В-лимфоцитов
- ✦ Значимо уменьшает кожный фиброз и стабилизирует легочную функцию
- ✦ Обладает благоприятным профилем безопасности за счет гуманизации молекулы
- ✦ Редкий режим применения: 1 раз в 6 месяцев

## Свобода кожи, дыхание жизни

Первое российское моноклональное антитело для терапии системной склеродермии

**BIOSCAD**

**biocad.ru**

RU.IVLSSD.000538\_23.04.2025\_v1





# Артлегия®

## 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>, блокирующий цитокин, а не рецептор<sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (по данным Управления США по контролю и качеству пищевых продуктов, лекарственных препаратов и др) 01.10.2024  
[https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field\\_ema\\_web\\_categories%255Aname\\_field/Human/search\\_api\\_aggregation\\_ema\\_therapeutic\\_area\\_name/Immunology-Rheumatology-Transplantation](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%255Aname_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

<sup>3</sup> 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 (Шой С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапекки С., Маршалл Д., Мур А., Нил Г., Лоусон А. Открытие и характеристика олокизумаба: гуманизированного антитела, нацеленного на интерлейкин-6 и нейтрализующего передачу сигналов через гликопротеин 130)

<sup>4</sup> Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a key 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 монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли (ИФНО), патогенетическая терапия синдрома высвобождения цитокинов при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среднетяжелого и тяжелого 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 сорбитол), беременность; период грудного вскармливания. С осторожностью: у пациентов с серьезными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, прием иммуносупрессивных 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 печеночной 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; гипертония; диарея, боль в животе; повышенная концентрация прямого и непрямого билирубина; повышенная активность печеночных ферментов, (печеночных трансаминаз, АСТ); сыпь, дерматит; скелетно-мышечная боль; реакции в месте инъекции; повышение уровня ГГТ; нечасто: сепсис; грибковая инфекция кожи; лекарственная гиперчувствительность; гипотиреоз; сахарный диабет; мигрень; стенокардия; фибрилляция предсердий; тромбоз глубоких вен; интерстициальное заболевание легких; 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](mailto: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) 956-79-37, факс +7 (495) 956-79-38, e-mail: [info@rpharm.ru](mailto:info@rpharm.ru).

**Производитель:** АО «Р-Фарм», Российская Федерация, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15, тел./факс: +7 (4852) 40-30-20.

PROMO-091224002  
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**  
Инновационные  
технологии  
здоровья