

issn 1995-4484 (print)
issn 1995-4484 (online)

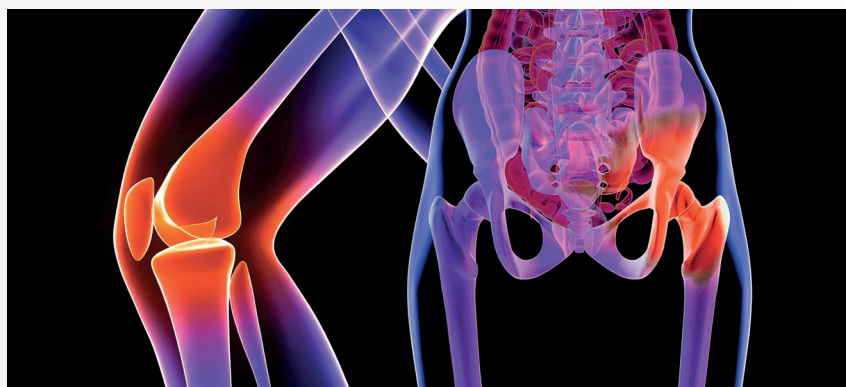


Общероссийская общественная
организация «Ассоциация
ревматологов России»

Rheumatology Science and Practice

Научно-Практическая Ревматология

2026 64(2)



научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2026;
64(2)

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 редколлегии:

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,
2026;64(2):105–218
© 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 29.04.2025
Подписной индекс в агентстве «Роспечать» 36 896

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

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ

- Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии 109
Е.Л. Насонов, М.А. Лысенко, З.Ю. Мутвина, А.И. Загребнева, Е.В. Николаева, Л.П. Ананьева, Т.В. Бекетова, Т.М. Решетняк, С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, А.А. Клименко, А.В. Волков

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации травматологов-ортопедов по эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов при остеоартрите 126
В.Н. Амирджанова, Е.Л. Насонов, А.М. Лиля

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

- Ретроперитонеальный фиброз: современный взгляд на старую патологию или когда вопросов больше, чем ответов . . . 133
А.С. Веретенников, А.В. Торгашина
- Системная красная волчанка и острые нарушения мозгового кровообращения. 141
Н.В. Пизова, А.В. Пизов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Влияние олокизумаба на боль, оценку активности болезни пациентом, нарушение функции и утомляемость у больных ревматоидным артритом: метаанализ рандомизированных и наблюдательных исследований. 149
А.Е. Каратеев, А.А. Баранов, М.А. Королев, Н.А. Лапкина, Е.Ю. Полищук, В.А. Вороненко, А.Н. Егорова, А.М. Лиля
- Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. 160
А.С. Авдеева, Т.А. Лисицына, А.А. Абрамкин, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов
- Артериальная ригидность при ревматоидном артрите 168
М.В. Шалыгина, Т.В. Попкова, А.В. Волков
- Гендерные особенности течения системной красной волчанки в когорте кыргызских пациентов 175
Г.М. Койлубаева, Е.А. Асеева, С.К. Соловьев, А.М. Лиля
- Дексибупрофен в практике ревматолога: обзор клинических исследований и фармакологические аспекты 185
А.Е. Каратеев, А.С. Духанин
- Темпы рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты многолетнего наблюдения 192
П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, А.С. Авдеева, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

- Поражение аорты у пациентки с рецидивирующим полихондритом. Клиническое наблюдение. 202
Д.А. Дибров, Т.М. Решетняк, Н.В. Демидова, А.В. Алексеева, Л.М. Бланк
- Метотрексатная остеопатия при ревматоидном артрите: случай из клинической практики. 208
М.В. Козырева, А.В. Сухина, Д.М. Кудинский, А.Ю. Феклистов, Т.А. Короткова, Н.В. Торопцова

РЕВМАТОЛОГИЯ В ЛИЦАХ

- История болезни Фриды Кало: от посттравматической фибромиалгии до антифосфолипидного синдрома 214
А.В. Сантимов

C O N T E N T S

LEADING ARTICLE

- Prospects for the treatment of systemic autoimmune rheumatic diseases. What intensive care physicians need to know 109**
Evgeny L. Nasonov, Maryana A. Lysenko, Zinaida Yu. Mutovina, Alena I. Zagrebneva, Ekaterina V. Nikolaeva, Lidia P. Ananyeva, Tatiana V. Beketova, Tatiana M. Reshetnyak, Sergey K. Solovyev, Elena A. Aseeva, Alesya A. Klimenko, Alexander V. Volkov

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

- Review of the recommendations of the American College of Rheumatology and the American Association of Hip and Knee Surgeons on hip or knee arthroplasty for patient with osteoarthritis 126**
Vera N. Amirjanova, Evgeny L. Nasonov, Aleksander M. Lila

REVIEWS AND LECTURES

- Retroperitoneal fibrosis: A contemporary perspective on an old disease, or when there are more questions than answers 133**
Aleksei S. Veretennikov, Anna V. Torgashina
- Systemic lupus erythematosus and acute cerebral circulatory disorders 141**
Nataliia V. Pizova, Aleksandr V. Pizov

ORIGINAL RESEARCH

- Impact of olokizumab on pain, patient global assessment of disease activity, functional impairment, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized and observational studies 149**
Andrey E. Karateev, Andrey A. Baranov, Maxim A. Korolev, Natalya A. Lapkina, Elena Yu. Polishchuk, Vasily A. Voronenko, Alina N. Egorova, Aleksander M. Lila
- Dynamics of inflammatory markers and interleukin 6 levels during olokizumab therapy: Results of a single-center randomized controlled trial. 160**
Anastasia S. Avdeeva, Tatiana A. Lisitsyna, Anton A. Abramkin, Mikhail E. Diatroptov, Evgeny L. Nasonov
- Arterial stiffness in rheumatoid arthritis 168**
Mariya V. Shalygina, Tatiana V. Popkova, Alexander V. Volkov
- Gender-specific features of the clinical course of systemic lupus erythematosus in a cohort of Kyrgyz patients 175**
Gulazyk M. Koilubaeva, Elena A. Aseeva, Sergey K. Solovyev, Aleksander M. Lila
- Dexibuprofen in rheumatology practice: A review of clinical studies and pharmacological aspects 185**
Andrey E. Karateev, Alexander S. Dukhanin
- Rate of radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of long-term observation. 192**
Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Anastasia S. Avdeeva, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

CASE DESCRIPTION

- Aortic involvement in a patient with relapsing polychondritis. Clinical observation. 202**
Danil A. Dibrov, Tatiana M. Reshetnyak, Natalia V. Demidova, Anna V. Alekseeva, Leonid M. Blank
- Methotrexate osteopathy in rheumatoid arthritis: A case from clinical practice 208**
Maria V. Kozyreva, Anastasiia V. Sukhinina, Danil M. Kudinsky, Alexey Yu. Feklistov, Tatiana A. Korotkova, Natalia V. Toroptsova

RHEUMATOLOGY IN THE FACES

- Frida Kahlo's medical history: From posttraumatic fibromyalgia to antiphospholipid syndrome. 214**
Andrei V. Santimov

РАЙТБУФЕН

ДОСТОЙНЫЙ
ОТВЕТ БОЛИ

- Обезболивающее
- Противовоспалительное
- Жаропонижающее действие



РАЗОВАЯ ДОЗА МАХ – 400 МГ
СУТОЧНАЯ ДОЗА МАХ – 1200 МГ

МНН ДЕКСИБУПРОФЕН
400 мг

Единственный в России препарат на основе дексibuпрофена

ДЛЯ СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ:*

- **ОСТЕОАРТРИТА** - боль и воспаление, связанные с остеоартритом: хроническим заболеванием суставов, при котором происходит постепенное разрушение хряща, изменения в подлежащей кости, воспаление синовиальной оболочки, мышц, связок суставов
- **БОЛЕВОГО СИНДРОМА** легкой и умеренной степени, в том числе головной боли, мигрени, зубной боли, мышечной боли и боли в суставах
- Болезненных ощущений при менструации (первичной дисменорее)

ПРЕИМУЩЕСТВА



Для достижения эффекта доза РАЙТБУФЕНА в 2 раза меньше, чем ИБУПРОФЕНА¹



Безопаснее для ЖКТ²

* Листок-вкладыш Райтбуфен ЛП-0101G3 от 22.07.2025. 1. Kaehler S. T., Phleps W., Hesse E. Dexibuprofen: pharmacology, therapeutic uses and safety. Inflammopharmacology. 2003; 11(4): 371-83. 2. Overview on Clinical Data of Dexibuprofen. Clin Rheumatol. 2001. Реклама. ООО «ПРОМОМЕД ДМ». ОГРН: 1167746497280. Юридический адрес: 129090, г. Москва, Проспект Мира, д. 13, стр. 1, оф. 107/2. WWW.PROMOMED.RU. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии

Е.Л. Насонов¹, М.А. Лысенко², З.Ю. Мутовина², А.И. Загребнева², Е.В. Николаева¹, Л.П. Ананьева¹, Т.В. Бекетова^{1,4,5}, Т.М. Решетняк¹, С.К. Соловьев¹, Е.А. Асеева¹, А.А. Клименко³, А.В. Волков¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ГБУЗ «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» 123182, Российская Федерация, Москва, ул. Пехотная, 3
³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
⁴ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации 121356, Российская Федерация, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 15
⁵ФГАУ ВО «Московский политехнический университет» 107023, Российская Федерация, Москва, ул. Большая Семеновская, 38

В спектре ревматических заболеваний особый интерес привлекают системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ). Несмотря на кардинальное улучшение прогноза при САРЗ, связанное с совершенствованием стратегии терапии (лечение до достижения цели) и внедрением новых эффективных противовоспалительных препаратов, более чем у 10% пациентов с САРЗ развивается тяжелая органная патология, потенциально требующая лечения в условиях отделений интенсивной терапии (ОИТ). В статье представлен анализ клинико-патологических проявлений, определяющих «тяжелое» течение САРЗ. Обсуждаются перспективы фармакотерапии пациентов с САРЗ в условиях ОИТ. Статья открывает серию планируемых в журнале публикаций, касающихся диагностики и лечения тяжелых осложнений САРЗ.

Ключевые слова: системные аутоиммунные ревматические заболевания, отделение интенсивной терапии, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты, идиопатические воспалительные миопатии, антифосфолипидный синдром, противовоспалительная терапия

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Лысенко МА, Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Николаева ЕВ, Ананьева ЛП, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Асеева ЕА, Клименко АА, Волков АВ. Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):109–125.

PROSPECTS FOR THE TREATMENT OF SYSTEMIC AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES. WHAT INTENSIVE CARE PHYSICIANS NEED TO KNOW

Evgeny L. Nasonov¹, Maryana A. Lysenko², Zinaida Yu. Mutovina², Alena I. Zagrebneva², Ekaterina V. Nikolaeva¹, Lidia P. Ananyeva¹, Tatiana V. Beketova^{1,4,5}, Tatiana M. Reshetnyak¹, Sergey K. Solovyev¹, Elena A. Aseeva¹, Alesya A. Klimenko³, Alexander V. Volkov¹

In the spectrum of rheumatic diseases, systemic autoimmune rheumatic diseases (SARDs) are of particular interest. Despite the dramatic improvement in the prognosis for SARD, associated with the improvement of the treatment strategy (treat-to-target) and the introduction of new effective anti-inflammatory drugs, more than 10% of patients with SARD develop severe organ pathology, potentially requiring treatment in intensive care units (ICUs). This article presents an analysis of the clinical and pathological manifestations that define the “severe” course of SARDs. The prospects for pharmacotherapy for patients with SARDs in the ICU setting are also discussed. The article opens a series of planned publications in the journal concerning the diagnosis and treatment of severe complications of SARDs.

Key words: systemic autoimmune rheumatic diseases, intensive care unit, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, systemic vasculitis, idiopathic inflammatory myopathies, antiphospholipid syndrome, anti-inflammatory therapy

For citation: Nasonov EL, Lysenko MA, Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Nikolaeva EV, Ananyeva LP, Beketova TV, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Aseeva EA, Klimenko AA, Volkov AV. Prospects for the treatment of systemic autoimmune rheumatic diseases. What intensive care physicians need to know. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):109–125 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-109-125

За небольшим исключением, пациенты погибают из-за реакции организма на инфекцию, чем от самой инфекции.

Уильям Ослер

1. Введение

Ревматология — раздел терапии, изучающий фундаментальные и клинические проблемы ревматических и мышечно-скелетных заболеваний (РМЗ), развитие которых связано с аутоиммунным воспалением, приводящим к прогрессирующему нарушению функции внутренних органов, инвалидности, снижению качества и продолжительности жизни пациентов [1–3]. В спектре РМЗ особый интерес

вызывают системные аутоиммунные ревматические заболевания (САРЗ). К ним относятся ревматоидный артрит (РА), ювенильные идиопатические артриты (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром (АФС), системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена (СШ), системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ) (микроскопический полиангиит

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Moscow Regional Clinical Research Center Hospital No. 52 of the Moscow Health Department

123182, Russian Federation, Moscow, Pekhotnaya str., 3
 3N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
 4Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation 121359, Russian Federation, Moscow, Marshala Timoshenko str., 19, building 1A
 5Moscow Polytechnic University 107023, Russian Federation, Moscow, Bolshaya Semyonovskaya str., 38

Контакты: Насонов Евгений Львович,
 nasonov@iramn.ru
Contacts:
 Evgeny Nasonov,
 nasonov@iramn.ru

Поступила 20.02.2026
Принята 11.03.2026

(МПА), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) (дерматомиозит (ДМ) и полимиозит (ПМ)), васкулиты крупных сосудов (гигантоклеточный артериит (ГКА), артериит Такаясу (АТ)) [3]. САРЗ рассматриваются как фенотипически гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, различающиеся по спектру и выраженности клиническо-иммунологических и патологических проявлений в рамках каждой нозологической формы [4].

В течение последнего десятилетия отмечена тенденция к нарастанию частоты аутоиммунной патологии в популяции [5, 6]. По данным эпидемиологического исследования ($n=22009375$), частота аутоиммунных заболеваний в популяции составляет 10,2% (13,1% у женщин и 7,4% у мужчин), у трети пациентов одномоментно выявляется более одного аутоиммунного заболевания [7]. Согласно материалам эпидемиологического исследования (общенациональная когорта, включающая 156 862 пациента с САРЗ), по сравнению с популяционной летальность при СКВ увеличена в 3,5 раза, при ССД — в 1,53 раза, при ИВМ — в 5,08 раза, при АНЦА-СВ — в 1,158 раза, при болезни Бехчета — в 1,762 раза [8]. Примечательно, что хотя САРЗ — одна из ведущих причин преждевременной летальности у женщин моложе 65 лет, в большинстве стран (в том числе в России), эти заболевания не всегда включаются в государственную статистику причин летальности, а регистрируются только их осложнения (сердечно-сосудистые катастрофы, инфекции и другие), что негативно влияет на восприятие социальной значимости этой распространенной в популяции патологии.

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов САРЗ, послужил основой для разработки в начале XXI века более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела или рекомбинантные белки, блокирующие активность «провоспалительных» цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы [9–11], а в последние годы — группы синтетических «таргетных» противовоспалительных препаратов (ингибиторы Янус-киназ) [12, 13]. Однако несмотря на улучшение прогноза при САРЗ, связанное с совершенствованием стратегии терапии (лечение до достижения цели, treat-to-target) и внедрением новых эффективных препаратов, более чем у 10% пациентов развивается тяжелая органная патология, потенциально требующая лечения в условиях отделений интенсивной терапии (ОИТ) [14–17].

Проблема «тяжело больных пациентов» (critically ill patients), нуждающихся в госпита-

лизации в ОИТ, лежит в русле современных тенденций ревматологии, акцентировавших внимание на изучении «трудно поддающихся лечению» (difficult-to-treat) пациентов с САРЗ, для которых нередко характерны сочетание неконтролируемой активности (или обострений) воспаления и тяжелой коморбидной патологии, затрудняющих лечение и ухудшающих прогноз заболеваний [18–22]. Следует иметь в виду негативное влияние недавней пандемии COVID-19 (coronavirus disease 2019) на прогноз у пациентов с САРЗ, характеризующийся увеличением летальности и потребности в госпитализации пациентов в ОИТ [23–26]. Новый аспект этой проблемы может быть потенциально связан с ревматологическими перспективами инновационных методов лечения САРЗ, в первую очередь основанных на технологии CAR-T-клеточной терапии (chimeric antigen receptor), которая высоко эффективна в отношении достижения ремиссии у пациентов, резистентных к стандартной противовоспалительной терапии, но может сопровождаться развитием тяжелых нежелательных реакций (инфекции, гипогаммаглобулинемия, цитокиновый шторм и др.), диктующих необходимость проведения процедуры и наблюдения за пациентами в условиях ОИТ [27–29].

Основной целью публикации является анализ клинико-патологических проявлений, определяющих «тяжелое» течение САРЗ, которые ассоциируются именно с плохо поддающимися контролю иммуновоспалительными механизмами их патогенеза. В наши задачи не входило обсуждение всего спектра потенциальных «скорпомощных» показаний для госпитализации и лечения пациентов с САРЗ в условиях ОИТ, связанных с обострением коморбидной патологии или нежелательными реакциями на лекарственные препараты.

Факторы, определяющие тяжелое течение и быстрое прогрессирование патологического процесса при САРЗ, наиболее часто связаны с неконтролируемым обострением и/или присоединением инфекций, ведущими к острой полиорганной недостаточности [14–17, 30]. По данным ретроспективного анализа, 20,3% «госпитальных» пациентов с САРЗ нуждаются в переводе в ОИТ, летальность составляет 23,8% и нарастает по мере увеличения длительности пребывания в ОИТ [31]. Основными причинами госпитализации в ОИТ пациентов с САРЗ являются сепсис (61,6%), обострение заболевания (32,8%), сочетание этих причин (13,7%), кардиоваскулярные осложнения (33,9%) и декомпенсация коморбидной патологии (28%) [32]. К основным патологическим состояниям, развивающимся у пациентов с САРЗ, потенциально нуждающихся в госпитализации в ОИТ, относятся острая дыхательная и/или почечная недостаточность и сердечно-сосудистая патология [17, 30–34] (табл. 1).

Таблица 1. Основные формы органной патологии у пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии

Формы органной патологии	САРЗ; фармакотерапия
Сердечно-сосудистая система	
• Острый инфаркт миокарда	СКВ
• Тромбоз по механизму кардиогенной эмболии	СКВ, АФС
• Прогрессирующая сердечная недостаточность	СКВ, РА, ССД, реже – другие САРЗ
• Тампонада перикарда	СКВ
Респираторная система	
• Быстро прогрессирующее ИЗЛ	ССД, ИВМ, АНЦА-СВ, РА
• Диффузные альвеолярные кровоизлияния	АНЦА-СВ, СКВ, АФС
• Острый респираторный дистресс-синдром	САРЗ (в первую очередь на фоне вирусных инфекций), КАФС
Почки	
• Острое поражение почек	ССД
• Нефрит	СКВ, АНЦА-СВ
• Терминальная почечная недостаточность	СКВ, АНЦА-СВ, ССД
Центральная нервная система	
• Инсульт	АТ, ГКА, СКВ, АФС, болезнь Бехчета, васкулит ЦНС, васкулит ЦНС, АНЦА-СВ
• Менингоэнцефалит	СКВ, АФС, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Демиелинизирующий синдром	АФС, СКВ, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Миелопатия	АФС, СКВ, васкулит ЦНС, болезнь Бехчета
• Тромбоз венозного синуса	Болезнь Бехчета, АФС
• Периферическая или краниальная нейропатия	АНЦА-СВ, СКВ, синдром Шегрена, РА
Гематологические	
• Тромбоцитопения	СКВ, КАФС, реже – другие САРЗ
• Тромботическая микроангиопатия	СКВ, АНЦА-СВ, ССД, КАФС
• Лекарственные цитопении (агранулоцитоз)	Анти-В-клеточная терапия, лечение цитотоксическими препаратами
Гастроэнтерологические	
• Острая мезентериальная ишемия	АНЦА-СВ, СКВ, АФС, болезнь Бехчета
• Псевдонепроходимость кишечника	СКВ, ССД
• Желудочно-кишечные кровотечения	Болезнь Бехчета, узелковый полиартериит, лечение НПВП, глюкокортикоидами
• Синдром мальабсорбции с диареей и тяжелыми электролитными нарушениями	Вторичный амилоидоз при САРЗ, ССД
Офтальмологические	
• Внезапное нарушение зрения вплоть до полной слепоты (передняя ишемическая невритопатия или тромбоз сонной артерии)	ГКА, АФС
Сепсис	Агрессивная цитотоксическая терапия или высокая активность САРЗ

Примечание: САРЗ – системное аутоиммунное ревматическое заболевание; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; АТ – артериит Такаясу; ГКА – гигантоклеточный артериит; ЦНС – центральная нервная система; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

Факторами риска летальности при САРЗ являются высокий счет тяжести заболеваний (относительный риск (ОР) – 1,3), сердечная недостаточность (ОР=2,5), потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (ОР=6,1), пожилой возраст (ОР=1,0 в год), высокий индекс коморбидности Чарлсона (ОР=1,1), госпитализация в ОИТ по причинам, не связанным с сепсисом [32].

Клинические проблемы, которые могут возникнуть в процессе ведения пациентов с САРЗ, у которых развились критические состояния, требующие интенсивной терапии в условиях ОИТ, определяются несколькими обстоятельствами:

- трудности диагностики САРЗ у пациентов, у которых критические состояния могут быть «первым» проявлением этих заболеваний, потребовавшим госпитализации в ОИТ;
- трудности идентификации причин и механизмов обострений САРЗ, нередко характеризующихся нетипичным спектром клинических и патологических проявлений;
- необходимость дифференциальной диагностики осложнений иммуносупрессивной терапии (инфекции и др.) от обострений САРЗ, связанных с недостаточной эффективностью терапии;
- дифференциальная диагностика обострений САРЗ от декомпенсации коморбидных заболеваний.

Таблица 2. Спектр клинических проявлений, позволяющих заподозрить системные аутоиммунные ревматические заболевания

Клинический симптом	Частота в популяции	Заболевания	Дополнительное обследование
Конституциональные проявления		Усталость, депрессия, мышечная слабость, дисфагия, лихорадка неясного генеза	
Артрит, артралгии, утренняя скованность		РА (100%) СШ (16%) ССД (15–20%) СКВ (80%)	УЗИ, МРТ
Сухой синдром (ксеростомия, ксерофтальмия)	Ксеростомия (5–30%) Ксерофтальмия (0,02–40%)	СШ	Тест Ширмера
Увеличение околушных желез			УЗИ, биопсия
Интерстициальные заболевания легких		ССД, РА, реже – другие САРЗ	КТ-ВР
Феномен Рейно	3–5%	ССД (90%) СЗСТ (90%) АСС (75%) СКВ (20%)	Капилляроскопия
Дигитальные язвы		ССД (50%)	
Плотный отек кистей		ССД (30%)	
Телеангиэктазии		ССД	
Папулы Готрона		ДМ (87%) АСС (50%)	
Рука «механика»		ДМ (40%) АСС (30–70%)	
Гелиотропная сыпь		ДМ (90%) АСС (14%)	
Кальциноз		ССД (25%) ДМ (20%)	

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шегрена; ССД – системная склеродермия; СКВ – системная красная волчанка; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; АСС – антисинтетазный синдром; ДМ – дерматомиозит

Таблица 3. Клинического значения определения аутоантител при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях

Заболевания	Аутоантигены (локализация)	Аутоантитела	Связь с клиническим фенотипом
Ревматоидный артрит	ПТМ-белки	РФ Анти-ПТМ	+ (системные проявления)
Системная красная волчанка	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-ДНК Анти-Sm Другие	Волчаночный нефрит
Антифосфолипидный синдром	ФЛ, ФЛ-связывающие белки	аФЛ ВА анти-β2-ГПИ	Риск тромбозов
Системная склеродермия	Внутриклеточные ферменты	Анти-ТПЗ I Анти-РНК-полимераза I	Легочный фиброз
Аутоиммунные миопатии	Внутриклеточные ферменты	Анти-РНК-синтазы Анти-SRP Анти-MDA5	Легочный фиброз
Синдром Шегрена	Нуклеиновые кислоты, белки	Анти-Ro/SSA Анти-La/SSB	Не установлена
АНЦА-СВ	Внутриклеточные ферменты нейтрофилов	Анти-МПО Анти-МПО	Не установлена

Примечание: ПТМ – посттрансляционно модифицированные белки; РФ – ревматоидный фактор; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; ФЛ – фосфолипиды; аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; β2-ГПИ – β2 гликопротеин I; ТПЗ – топоизомераза; РНК – рибонуклеиновая кислота; SRP – signal recognition particle; MDA – melanoma differentiation-associated gene 5; МПО – миелопероксидаза; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител

Спектр клинических проявлений и лабораторных нарушений, позволяющих подтвердить (или заподозрить) развитие САРЗ, суммирован в таблицах 2 и 3.

Следует подчеркнуть, что хотя для диагностики САРЗ разработаны классификационные критерии, они не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для раннего выявления этих заболеваний [35].

Наиболее характерными лабораторными признаками САРЗ являются гиперпродукция аутоантител [36], результаты определения которых, наряду с характеристикой маркеров воспаления: С-реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), входят в число классификационных критериев САРЗ.

2. Системная красная волчанка

Системная красная волчанка — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся гиперпродукцией антинуклеарных антител (АНА) и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [37, 38]. В настоящее время наибольшее число исследований, касающихся лечения пациентов, госпитализированных в ОИТ, посвящено СКВ. Это заболевание является наиболее частой причиной госпитализации в стационар, причем 10–35% пациентов нуждаются в лечении в условиях ОИТ [17]. Частота летальных исходов у пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ, варьирует от 50 до 80% [39–42]. По данным G. Zamir и соавт. [42], предиктором летальности у пациентов с СКВ является высокое значение индекса APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) >27 с чувствительностью 83,3% и специфичностью 84,2%. В другом исследовании установлено, что среднее значение индекса APACHE II (19±8) соответствовало частоте летальности 18,2%, а увеличение значений индексов SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) и SLICC (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics) на каждый пункт ассоциировалось с нарастанием риска госпитализации в ОИТ на 8,9% и 31,2% соответственно [43]. По данным R. Larcher и соавт. [31], значение индекса SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) >60 ассоциировалось с увеличением риска летальности в 1,7 раза и удвоением потребности в гемодиализе, ИВЛ и годовой летальности, а низкий функциональный статус (шкала Кнаус С или D) — с увеличением летальности в 1,3 раза.

Причины госпитализации в ОИТ пациентов с СКВ включали септический шок (43,5%), кардиогенный шок (40,8%), острую дыхательную недостаточность (23,2–30,8%), острую почечную недостаточность (30,3%), поражение нервной системы (судороги, инсульт) (20,7%). По данным метаанализа (39 публикаций), наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с CAP3 в ОИТ были инфекции (40%), поражение легких (17%), (13%); летальность варьировала от 20 до 82% [17].

Прогноз у пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ, зависит от тяжести заболевания и характера осложнений. По данным исследования J. Guo и соавт. [40] (206 пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ), летальность составила 53,4% и была связана с развитием легочной недостаточности, интракраниальных геморрагий и септического шока. По данным другого исследования, частота летальных исходов (24%) была связана с инфекцией, легочными осложнениями и почечной недостаточностью [44].

2.1. Инфекции

В целом частота инфекционных осложнений при СКВ колеблется от 37 до 48% [32, 44, 45]; развитие сепсиса увеличивает частоту летальных исходов на 13% [46]. Примечательно, что у пациентов с СКВ отмечается нарастание риска инфекционных осложнений, связанных не только с иммуносупрессивной терапией, но и с патологией микробиома и развитием синдрома повышенной проницаемости кишечника [47]. Наиболее часто инфекции локализуются в легких, реже — в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и мочеполовой системе и включают бактериальную (40%), реже — грибковую

(27,3%) инфекции [48]. Превалируют инфекции, вызванные грам-негативными бактериями (*Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Listeria monocytogenes* и *Escherichia coli*), а среди грам-позитивных патогенов — *Staphylococcus aureus*, реже — *Mycobacterium tuberculosis*. Среди вирусных инфекций наиболее часто (10,9%) встречается *Herpes zoster*.

Для дифференциальной диагностики инфекции от обострения СКВ используют определение сыровоточных биомаркеров [45, 49–52]. Для диагностики инфекции увеличение концентрации СРБ обладает чувствительностью 55% и специфичностью 84% [53], прокальцитонина — 77% и 79% соответственно [54]; для прогнозирования летальности от сепсиса чувствительность и специфичность для соотношения прокальцитонина и альбумина (>0,185) — 79,2% и 81,8% соответственно [55]. По данным R.A. Abdel-Magied и соавт. [56], при СКВ развитие инфекционных осложнений статистически значимо коррелировало с увеличением концентрации прокальцитонина, уровнем скорости оседания эритроцитов, СРБ, соотношением нейтрофилов/лимфоцитов. При этом связи с активностью СКВ (индекс SLEDAI-2K) не отмечено. Лучшим предиктором инфекции при СКВ был прокальцитонин (OP=224,37), увеличение концентрации которого более 0,9 нг/мл ассоциировалось с чувствительностью 84,62% и специфичностью 85,71% в отношении развития инфекции. При СКВ (а также при АНЦА-СВ) с высокой активностью и сопутствующей инфекцией увеличение экспрессии CD54 (intracellular adhesion molecule 1) [52] на нейтрофилах и сыровоточного TREM-1 (triggering receptor expressed on monocytes) обладало чувствительностью 85% и специфичностью 84% в отношении диагностики инфекции [57]. Выявлена связь между значениями клинических индексов SLESIS (Systemic Lupus Erythematosus Severe Infection Score) ≥4/24 и риском инфекции с чувствительностью 86% и специфичностью 60% [58]. Обсуждается несколько факторов риска развития инфекции, включая раннее начало СКВ, увеличение скорости оседания эритроцитов, тромбоцитопению, снижение C3 компонента комплемента, высокое значение индекса SLEDAI-2K, ассоциировавшихся с увеличением риска инфекций на 60–80% [48].

Однако при интерпретации результатов связи между клиническими и лабораторными биомаркерами и риском инфекций следует иметь в виду, что обострения СКВ, ассоциирующиеся с инфекциями, клинически не отличимы от обострений, связанных с неинфекционными факторами, что затрудняет верификацию причин обострения [59], а следовательно выбор адекватной терапии.

2.2. Легочные и сердечно-сосудистые осложнения

Поражение легких при СКВ связано с общей тяжестью заболевания и ассоциируется с увеличением летальности (на 36%) [60]. У пациентов с СКВ (и другими CAP3) дыхательная недостаточность является одной из наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ [33, 61]. К числу наиболее тяжелых легочных проявлений СКВ, приводящих к легочной недостаточности, относится диффузное альвеолярное кровоизлияние (ДАК) [62], развитие которого связано с экстравазацией крови в альвеолярное пространство и клинически проявляется одышкой, кашлем, затруднением дыхания, формированием диффузных альвеолярных инфильтратов в легких, реже — кровохарканьем и анемией [63]. Для подтверждения диагноза

ДАК целесообразно проведение бронхоскопии с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, позволяющее исключить наличие инфекции. Наряду с СКВ, ДАК наиболее часто наблюдаются при АНЦА-СВ, синдроме Гудпасчера, реже — при ИВМ [63, 64]. При СКВ развитие ДАК, как правило, приводит к необходимости госпитализации пациентов в ОИТ, характеризуется высокой летальностью (70–90%) [62–66] и ассоциируется с развитием инфекций (73%) [67]. В целом, у пациентов с САРЗ развитие ДАК является причиной госпитализации в ОИТ (12% случаев) и нередко диктует необходимость проведения ИВЛ, потребность в которой ассоциируется с 6-кратным увеличением летальности [62, 64]. Факторами риска неблагоприятного прогноза при развитии ДАК являются пожилой возраст и развитие интеркуррентных инфекций [66, 67].

Прогрессирование СКВ (и других САРЗ) ассоциируется с высоким риском атеросклеротического поражения сосудов и чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин [68]. У пациентов с СКВ отмечено 2-кратное увеличение риска инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН), cerebrovasкулярных катастроф и кардиоваскулярной летальности [69–71]. Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ является частой причиной летальности (27,6%) [72] и ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациентов, госпитализированных в ОИТ [31]. Развитие серозита и поражение клапанов сердца увеличивает риск госпитализации в ОИТ в 4 раза [73].

2.3. Волчаночный нефрит

«Рефрактерный» волчаночный нефрит (РВН) включает гетерогенную популяцию пациентов с различными гистологическими классами поражения почек, скоростью прогрессирования и внепочечными проявлениями [74]. При СКВ частота РВН колеблется от 25 до 45% [74, 75]. РВН относится к числу наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ [41, 42, 76, 77] в связи с развитием терминальной почечной недостаточности [75–77].

2.4. Тромботическая микроангиопатия

Неконтролируемые гиперкоагуляция и воспаление (тромбовоспаление), представляющие собой независимые, но тесно связанные и амплифицирующие друг друга патологические процессы, являются универсальным компонентом патогенеза САРЗ, определяющим развитие потенциально смертельных повреждений внутренних органов [78, 79]. Одним из ярких прототипов «тромбовоспалительных» патологических состояний является тромботическая микроангиопатия (ТМА) — гетерогенная группа тяжелых, потенциально смертельных болезней, характеризующихся повреждением сосудистого эндотелия и развитием микро- и макросудистого тромбоза [80, 81]. К ведущим клиническим проявлениям ТМА относятся микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, системное поражение внутренних органов, в первую очередь почек с развитием острой почечной недостаточности и центральной нервной системы (ЦНС). Выделяют 2 основных типа ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром. Существование тесной связи между факторами внешней среды, генетическими дефектами белков, регулирующих свертывание крови и активацию комплемента, воспалением и аутоиммунитетом в качестве патогенетических механизмов иммуно-

тромбоза привлекает особое внимание к изучению ТМА при САРЗ, в первую очередь при СКВ, АФС и склеродермическом почечном кризе [82–84].

ТМА при СКВ рассматривается как редкий (1%) патогенетически гетерогенный синдром, связанный как с классическими механизмами, характерными для ТМА (дефицит ADAMTS3 (A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 3), патология системы комплемента), так и с аутоиммунными нарушениями (синтез АНА и аФЛ, ассоциирующихся с развитием АФС) [80, 81, 83–87]. При ВН при биопсии почек ТМА обнаруживается у 8–24,3% пациентов и ассоциируется с неблагоприятным почечным прогнозом [87]. ТМА следует заподозрить у пациентов с СКВ с острым поражением почек или злокачественной артериальной гипертензией вне зависимости от наличия ВН; для подтверждения диагноза необходимо проведение биопсии почек. Спектр клинических проявлений ТМА при СКВ включает острое поражение кожи (71%), артрит (53%), плеврит (19%), перикардит (37%), поражение почек (57%), проявляющееся в большинстве случаев гломерулонефритом IV класса, и аутоиммунную цитопению (32%) [83, 88]. У пациентов с СКВ (и другими САРЗ), осложнившейся ТМА, отмечено увеличение летальности и потребности в почечной заместительной терапии [89].

2.5. Гематологические нарушения

Тяжелые гематологические нарушения (тромбоцитопения, аутоиммунная гемолитическая анемия) встречаются у 18,5% пациентов с СКВ, госпитализированных в ОИТ [42]. По данным метаанализа (2158 пациентов с СКВ), развитие тромбоцитопении является маркером неблагоприятного прогноза, приводя к увеличению летальности в 4,5 раза [90].

3. Катастрофический антифосфолипидный синдром

АФС — симптомокомплекс, включающий рецидивирующие тромбозы (артериальные и/или венозные), акушерскую патологию и связанный с синтезом аФЛ, к которым относятся антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт и антитела к β 2-гликопротеину I. АФС подразделяется на «вторичный», ассоциирующийся с СКВ (АФС-СКВ), «первичный», не связанный с каким-либо ведущим заболеванием, и «катастрофический» АФС (КАФС) [91–94]. КАФС относится к числу редких (1%) «критических» патологических состояний, характеризуется внутрисосудистым микротромбозом мелких сосудов почек, легких, мозга, сердца и кожи и наиболее часто наблюдается при первичном АФС [95–97]. Развитие КАФС ассоциируется с высокой летальностью (37% у пациентов с первичным АФС и 47% — у пациентов с АФС-СКВ) [98] и при АФС-СКВ связано, как правило, с обострением СКВ.

4. Легочная недостаточность

Поражение легких — частое системное проявление САРЗ, при котором в патологический процесс могут вовлекаться все компоненты респираторной системы [99]. Острая дыхательная недостаточность — одна из наиболее частых причин госпитализации пациентов в ОИТ; она связана с развитием ДАК, интерстициального легочного

фиброза, плеврита, реже — острого респираторного дистресс-синдрома, легочного тромбоза, синдрома уменьшения объема легких (shrinking lung syndrome), волчаночного пневмонита, поражения дыхательной мускулатуры, трахеобронхиального коллапса, субглоточной обструкции [33]. Частота летальных исходов у пациентов с САРЗ, осложнившимся легочной недостаточностью, колеблется от 30 до 60% [33]. К числу наиболее тяжелых потенциальных летальных форм легочной патологии (>50%) относится острый респираторный дистресс-синдром, который проявляется острым поражением легких и рефрактерной гипоксемией, несмотря на дополнительную кислородную терапию и ИВЛ [100].

4.1 Легочно-почечный синдром

Тяжелым осложнением САРЗ является легочно-почечный синдром, характеризующийся развитием ДАК и некротизирующего гломерулонефрита, который наиболее часто встречается при АНЦА-СВ и синдроме Гудпасчера (связан с антителами к базальной мембране клубочков почки) [101, 102]. Почти у половины пациентов с легочно-почечным синдромом развивается острая дыхательная недостаточность, требующая перевода пациентов на ИВЛ.

4.2 Интерстициальные заболевания легких

Среди причин легочной недостаточности при САРЗ важное место занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ), нередко приводящие к развитию ПЛФ [103–108]. Клинические фенотипы ИЗЛ при САРЗ (САРЗ-ИЗЛ) варьируют от «бессимптомных» до «быстро прогрессирующих», в разной степени связанных с факторами риска поражения легких. У пациентов с САРЗ выявляются практически все гистологические «паттерны» интерстициальной пневмонии (ИП). В целом частота САРЗ-ИЗЛ колеблется от 41 до 56% при ССД, ИВМ и смешанном заболевании соединительной ткани, от 11 до 17% при РА и СШ и 6% — при СКВ [109, 110]. Быстропрогрессирующая форма ИЗЛ характеризуется высокой летальностью, чаще встречается у пациентов с ССД и ИВМ, связанными с обнаружением антител к аминоксилсинтетазам транспортной РНК и антител к MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5) [104, 105]. Прогноз у пациентов с САРЗ-ИЗЛ, поступивших в ОИТ, хуже, чем у пациентов без ИЗЛ [111–113].

У небольшого числа (около 10%) пациентов с ИЗЛ возникает острое ухудшение симптомов, которое проявляется нарастанием одышки в течение 1 месяца, ухудшением нарушений газообмена (нарастание гипоксемии), свежими альвеолярными инфильтратами, выявляемыми при рентгенологическом исследовании легких, при отсутствии других причин ухудшения (пневмоторакс, плевральный выпот, тромбоэмболия легочных сосудов, сердечная недостаточность, объемная перегрузка). Острое ухудшение симптомов чаще развивается у пациентов с РА и ССД, чем у пациентов с другими САРЗ, и характеризуется неблагоприятным прогнозом (выживаемость в течение 90 дней составляет 48%). Причины развития обострений не ясны, методы лечения с доказанной эффективностью не разработаны [111].

5. Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) — патологический процесс, в основе которого лежит поражение сосудов ми-

кроциркуляторного русла легких, приводящее к их ремоделированию, повышению легочного сосудистого сопротивления и, как следствие, к правожелудочковой недостаточности и смерти. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — группа различных по этиологии состояний, диагностическим признаком которых является повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в отсутствии поражения левых отделов сердца, ИФЛ и легочных тромбоэмболий [112]. При САРЗ ЛГ диагностируется у 15–25% пациентов [113].

Частота развития ЛГ при ССД составляет 10–15% и относится к числу ведущих причин летальности; 5-летняя выживаемость пациентов составляет около 25%. Развитие ЛГ чаще (или со сходной частотой) наблюдается при лимитированной, чем при диффузной форме ССД, и ассоциируется с обнаружением антител к центромере (характерны для лимитированной формы ССД), антител к U3-РНП (рибонуклеопротеин) и антител к Ro52 (SSA). К факторам риска ЛГ при ССД относятся развитие желудочно-кишечного рефлюкса, кальциноза, ИЗЛ, тяжелой васкулопатии (телеангиэктазии, дигитальные язвы, феномен Рейно). Редко (7%) развитие ЛГ при ССД связано с легочной веноокклюзивной болезнью. Пациенты с ССД-ЛАГ имеют более неблагоприятный прогноз, чем пациенты с идиопатической ЛАГ. Отмечается перекрест между пациентами с ССД-ИЗЛ и ССД-ЛГ, которые имеют более низкую выживаемость и качество жизни, чем пациенты с ССД без ЛГ и ССД-ЛАГ.

ЛГ развивается у 1–10% пациентов с СКВ. Отмечена связь между обнаружением аФЛ, антител к Ro52 (SSA), антител к U1-РНП и развитием ЛАГ. Обнаружение аФЛ является фактором риска летальности при СКВ-ЛАГ. По сравнению с пациентами с ССД-ЛАГ пациенты с СКВ-ЛАГ имеют более благоприятный прогноз (5-летняя выживаемость — 68–85%). Факторами риска летальности при СКВ-ЛГ являются плеврит, перикардит, цереброваскулярная патология. При СШ частота ЛГ колеблется от 1 до 10% и ассоциируется с молодым возрастом пациентов, тяжелым «сухим» синдромом, обнаружением антител к La (SSB) и антител к U1-РНП.

Поздняя диагностика ЛАГ усугубляется развитием тяжелой ХСН, затрудняющей назначение таблетированных препаратов, диктует необходимость катетеризации центральных сосудов, постоянного мониторинга гемодинамики, инотропной поддержки и непрерывной инфузии протаноидов как основного патогенетического метода воздействия на это прогностически неблагоприятное проявление данной патологии.

6. Поражение центральной нервной системы

Васкулит с поражением ЦНС включает широкий спектр заболеваний, связанных с воспалением сосудов мозга, позвоночного столба, менингитом, и подразделяется на первичный васкулит ЦНС и вторичный васкулит, связанный с САРЗ [114, 115]. Клинические симптомы васкулита ЦНС включают головные боли, когнитивные нарушения, транзиторные ишемические атаки, инсульт, реже — атаксию, судороги, внутримозговые геморрагии, миелопатию, психозы. Развитие тяжелых проявлений поражения ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, миелопатия, психозы) может быть основанием для перевода пациентов в ОИТ.

7. Синдром активации макрофагов

Синдром активации макрофагов (САМ) рассматривается как форма вторичного гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза, относится к числу наиболее тяжелых осложнений САРЗ, а также заболеваний с аутовоспалительными механизмами патогенеза, в первую очередь болезни Стилла [116]. САМ при СКВ составляет половину всех случаев этой патологии у пациентов с САРЗ [117]. Летальность у пациентов с СКВ-САМ составляет около 11% [118–120]. Примечательно, что у половины пациентов клинические проявления САМ могут развиваться до постановки диагноза СКВ [124] и быть первым проявлением заболевания [119, 120]. У пациентов с СКВ-САМ активность СКВ (индекс SLEDAI-2K) выше, чем у пациентов СКВ без САМ [119–123]. Поскольку у пациентов с СКВ-САМ достоверные инфекции имели место примерно в трети случаев, полагают, что ведущим «триггерным» фактором САМ были иммуновоспалительные нарушения, определяющие активность СКВ [117]. К факторам риска неблагоприятного прогноза при СКВ-САМ относятся пожилой возраст и тромбоцитопения [117].

8. Склеродермический криз

ССД — аутоиммунное заболевание соединительной ткани с характерным поражением кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (сосуды, легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки), в основе которого лежат нарушения микроциркуляции, аутоиммунное воспаление и генерализованный фиброз [124].

У пациентов с диффузной формой ССД отмечается увеличение риска жизнеугрожающих осложнений, включая склеродермический почечный криз (СПК) (5–10%) и быстро прогрессирующее ИЗЛ [125]. СПК проявляется злокачественной гипертензией, острым поражением почек (обычно сопровождается олигурией), левожелудочковой недостаточностью, энцефалопатией и провоцируется приемом глюкокортикоидов (ГК) и нефротоксических препаратов, а также гипervолемией [126, 127]. Почти у половины пациентов развивается ТМА. Смертность от СПК превышает 40%, и четверть пациентов остается на гемодиализе в течение первого года. Очень редко СПК может быть первым проявлением ССД (scleroderma renal crisis sans scleroderma). К факторам риска СПК относят быстро прогрессирующее диффузное поражение кожи, обнаружение антител к РНК-полимеразе I, терапию ГК (>15 мг/день), развитие симптома «крепитации сухожилий», анемии, перикардита и сердечной недостаточности.

Описано развитие склеродермического сердечно-легочного криза, проявляющегося быстрым прогрессированием сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца, который ассоциируется с определенным фенотипом ССД (диффузное поражение кожи, тяжелый феномен Рейно, дигитальные язвы и ЛАГ) [127, 128].

9. Васкулиты крупных сосудов

Васкулиты крупных сосудов, к которым относятся ГКА и АТ, являются гранулематозными васкулитами с преимущественным поражением крупных сосудов (аорта и ее основные ветви), имеют сходные клинические и рентгенологические проявления [129]. ГКА — частая форма СВ, обычно развивается у лиц пожилого возраста и проявляется

краниальными (нарушение зрения, слепота) и ишемическими сосудистыми нарушениями. Одним из наиболее тяжелых последствий ГКА является потеря зрения, связанная с развитием артериальной передней ишемической оптической нейропатии. [130]. Кроме того, у пациентов с ГКА отмечено развитие аневризмы и/или диссекции грудного отдела аорты. АТ-прогрессирующее воспаление аорты и/или магистральных артерий, приводящее к стенозированию артерий и ишемии соответствующих органов, как правило, развивается у пациентов моложе 50 лет. При АТ может развиваться широкий спектр тяжелых ишемических нарушений, включая злокачественную артериальную гипертензию, связанную со стенозом почечных артерий, стенокардию, развитие аневризмы и/или диссекции грудного отдела аорты.

Перечисленные сосудистые проявления ГКА и АТ могут являться основанием для госпитализации пациентов в ОИТ.

10. COVID-19

В период пандемии COVID-19 у пациентов с СКВ и другими САРЗ наблюдалось увеличение потребности в лечении в условиях ОИТ, связанное с развитием дыхательной недостаточности, инсульта, венозных тромбозов и сепсиса [25, 26, 131, 132]. Отмечено 2-кратное увеличение риска летальных исходов, потребности в ИВЛ и госпитализации и в целом ухудшение прогноза по сравнению с общей популяцией пациентов, перенесших COVID-19 [25, 132]. По данным другого исследования, летальность у пациентов с САРЗ, заболевших COVID-19, хотя и не отличалась от популяционной, но приводила к увеличению риска госпитализаций, в том числе в ОИТ, потребности в ИВЛ, развитию инсульта, венозного тромбоза и сепсиса [26].

11. Фармакотерапия пациентов с системными аутоиммунными ревматическими заболеваниями

Данные, касающиеся тактики ведения пациентов с САРЗ с критическими состояниями в условиях ОИТ, крайне ограничены [16] и в основном базируются на опыте ведения небольших групп пациентов и описании клинических случаев.

Общая характеристика препаратов, применяемых для лечения «трудно поддающихся лечению пациентов» с САРЗ [133–156], у которых могут быть потенциальные показания для перевода в ОИТ, суммированы в таблице 4.

Поскольку большинству случаев в ОИТ поступают пациенты, наблюдавшиеся в ревматологических стационарах и, как правило, получающие активную противовоспалительную терапию, представляется целесообразным более подробно обсудить возможности использования вспомогательных методов, включая внутривенный иммуноглобулин (ВИГ) и терапевтический аферез (ТА). Следует подчеркнуть, что ограниченность доказательств эффективности ВИГ и ТА на основе плацебо-контролируемых исследований препятствует их включению в клинические рекомендации и стандарты лечения большинства САРЗ.

11.1. Внутривенный иммуноглобулин

В спектре препаратов, применяющихся для лечения пациентов САРЗ с критическим течением, определенное место занимает ВИГ, другим основным показанием для назначения которого является заместительная терапия при первичных (inborn errors of immunity) и вторичных

Таблица 4. Фармакотерапия системных аутоиммунных ревматических заболеваний

Препараты	Основные показания	Эффективность при критическом течении заболевания	Нежелательные реакции
Глюкокортикоиды	СКВ, АНЦА-СВ, ИВМ, КАФС, САРЗ-ИЗЛ, ГКА Дозы: ПТ-МТ – 250–1000 мг (в/в) в течение 2–3 дней, затем 0,5–1 мг/кг в день	+	ГК-ПТ: аритмия, АГ, психоз, риск инфекций
Циклофосфамид	СКВ, АНЦА-СВ, САРЗ-ИЗЛ Дозы: Euro lupus – 500 мг/2 нед. в течение 3 мес.	+	Геморрагический цистит, аплазия костного мозга, инфекции
Ритуксимаб	СКВ, АНЦА-СВ, ССД, СШ, ИВМ	+	Гиперчувствительность Гипогаммглобулинемия Инфекции
Ингибиторы ИЛ-6	САМ, ГКА, ССД	+	Гиперчувствительность Инфекции Перфорация кишечника
Ингибиторы ИЛ-1	САМ Сердечная тампонада, связанная с перикардитом	+	Гиперчувствительность Инфекции
Ингибиторы комплемента (C5a): экулизумаб и др.	Тромботическая микроангиопатия, СКВ, КАФС	+	Инфекции
Внутривенный иммуноглобулин	САРЗ	+	Редко – ОПН, асептический менингит
Терапевтический аферез	СКВ, АНЦА-СВ, КАФС, криоглобулинемический васкулит	+	Инфекционные осложнения Кровотечения Гиперкальцемия
Вспомогательная терапия			
• Ингибиторы АПФ • Блокаторы кальциевых каналов • Антагонисты рецепторов ЭТА • Простаглицлин	Склеродермический почечный кризис	+	Инструкции к препаратам
Прямые антикоагулянты (гепарин)	АФС	+/-	
Антагонисты ЭТ-рецепторов: • Селективные антагонисты ЭТА1-рецепторов (амбризентан) • Двойные антагонисты ЭТА/ЭТВ-рецепторов (бозентан, мацитентан) • Ингибиторы NO: • Ингибиторы ФДЭ-5i (силденафил, тадалафил) • Стимуляторы ГЦ (ригоцигуат) • Аналоги ПЦ (эпопростенол, трепростинил, илопрост) • Агонисты рецептора ПЦ (селексипаг)	ЛАГ	+	

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; САРЗ – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ГКА – гигантоклеточный артериит; ПТ-МТ – пульс-терапия метилпреднизолоном; АГ – артериальная гипертензия; ССД – системная склеродермия; СШ – синдром Шегрена; ИЛ – интерлейкин; САМ – синдром активации макрофагов; ОПН – острая почечная недостаточность; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; ЭТА – эндотелин типа А; АФС – антифосфолипидный синдром; ЭТ – эндотелин; ЭТВ – эндотелин типа В; NO – оксид азота; ФДЭ – фосфодиэстераза; ГЦ – гуанилатциклаза; ПЦ – простаглицлин

иммунодефицитах [147, 156]. 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.

У пациентов СКВ привлекают внимание эффективность ВИГ при тромбоцитопении и аутоиммунной гемолитической анемии [157] и тенденции к стабилизации поражения почек у пациентов с ВН [158]. Отмечена определенная эффективность ВИГ у пациентов с АНЦА-СВ с рецидивирующим течением заболевания [159, 160]. Особенно перспективно применение ВИГ у пациентов с ИВМ,

при которой этот препарат рекомендуется в качестве «первой линии» терапии [161], однако влияет ли ВИГ на развитие и прогрессирование ИЗЛ, не известно. Имеются данные о способности ВИГ стабилизировать функцию легких и кардиореспираторные проявления при ССД [162]. Отдельные клинические наблюдения свидетельствуют об определенной эффективности комбинированной терапии ВИГ и анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом в отношении нейropsychических проявлений СКВ [163, 164] и тяжелой рефрактерной нейропатии при синдроме Шегрена [165] и АНЦА-СВ [166]. Универсальным показанием для применения ВИГ при САРЗ в качестве заместительной терапии является развитие гипогаммаглобулинемии, приводящей к риску развития инфекционных

осложнений, что особенно характерно для пациентов, получающих анти-В-клеточную терапию [167].

11.2. Терапевтический аферез

Напомним, что терапевтический аферез (ТА) представляет собой метод лечения, направленный на удаление из крови патологических субстанций, включая клетки, продукты их разрушения, в частности NETs (neutrophil extracellular traps), патогенные антитела, иммунные комплексы (включая криоглобулины), «провоспалительные» медиаторы. Наиболее широко применяемыми методами ТА являются плазмаобмен, каскадный плазмаферез и иммуносорбция с использованием белка А [148–150, 168, 169]. ТА рекомендуется использовать в комбинации с агрессивной иммуносупрессивной терапией при широком круге CAP3, включая СКВ, КАФС, синдром Гудпасчера, криоглобулинемии, реже – АНЦА-СВ [150, 170].

12. Перспективы

Значительно прогресс фармакотерапии CAP3 связан с применением CAR-T-клеточной терапии, разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей [27–29]. При CAP3 применение CAR-T-клеточной терапии, механизм действия которой связан с деплецией аутоиммунных В-клеток, определяется фундаментальной ролью неконтролируемой активации В-клеточного иммунитета в иммунопатогенезе этих заболеваний [27, 171].

Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень (обычно CD19, экспрессирующийся на В-клетках). По сравнению с моноклональными антителами к В-клеткам, CAR-T-клетки вызывают более

выраженную деплецию В-клеток не только в периферической крови, но и в тканях и лимфатических узлах. Полагают, что «глубокая» деплеция В-клеток, достигающаяся при применении CAR-T-клеточной терапии, вызывает «перезагрузку» иммунной системы (immune reset), индуцирующую длительную безлекарственную ремиссию, а возможно, даже выздоровление пациентов [172, 173]. Совсем недавно получены впечатляющие данные, свидетельствующие о высокой эффективности CAR-T-клеточной терапии в отношении достижения ремиссии при наиболее тяжелых быстро прогрессирующих формах CAP3, включая СКВ с ВН, ССД-ИЗЛ, ИВМ-ИЗЛ, рефрактерных к стандартной противовоспалительной терапии, включая применение широкого спектра инновационных препаратов [27].

В настоящее время CAR-T-клеточная терапия при CAP3 находится в начальной стадии клинических и фундаментальных исследований и проводится в специализированных центрах специалистами-гематологами и ревматологами, имеющими опыт ее применения в онкогематологии в лечении пациентов с наиболее тяжелыми формами CAP3, соответственно. Сложность процедуры CAR-T-клеточной терапии, включающей использование ТА и лимфодеплеции и риск развития широкого спектра потенциально тяжелых нежелательных реакций (табл. 5) диктуют необходимость ее проведения в условиях ОИТ.

При этом особого внимания и персонализированного подхода требуют пациенты с коморбидной патологией (кардиоваскулярной, легочной и др.), характерной для CAP3 [177]. К счастью, частота и тяжесть нежелательных реакций на фоне CAR-T-клеточной терапии у пациентов с CAP3 ниже, чем у пациентов с гематологическими опухолями.

Очевидным барьером для внедрения этого метода лечения в клиническую практику является очень высокая стоимость

Таблица 5. Тяжелые нежелательные реакции, связанные с проведением CAR-T-клеточной терапии [174–176]

Нежелательные реакции	Симптомы	Потенциальный перекрест с обострением CAP3 и инфекций	Лечение
Реакции гиперчувствительности	Сыпь, крапивница, лихорадка, одышка, шипотензия, ЖКТ-симптомы, кардиореспираторная недостаточность	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Сыпь: обострение СКВ и ИВМ Одышка: обострение ИЗЛ, пневмония ЖКТ-симптомы: обострение поражения ЖКТ при ССД Кардиореспираторная недостаточность: миокардит, сепсис, обострение ЛГ	Стандартное
Синдром высвобождения цитокинов	Лихорадка, недомогание, усталость, миалгия, ЖКТ-симптомы, тахикардия, сыпь, отек легких, гипотензия, мультиорганная недостаточность	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Недомогание, усталость: все CAP3 Миалгия: миопатии Сыпь: обострение СКВ и ИВМ Отек легких: миокардит Гипотензия: обострение ЛГ, сепсис	Первая линия ГК и/или ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб) Вторая линия Анакинра Третья линия ВИГ, руксолитиниб, циклофосфамид
Реактивный вторичный ГЛГ	Лихорадка, гепатомегалия, отек легких, увеличение ферритина, билирубина, трансаминаз, креатинина	Лихорадка: обострение СКВ, инфекция Отек легких: миокардит Увеличение ферритина: обострение болезни Стилла Увеличение креатинина: обострение нефрита, СПК	ВИГ Антибактериальная и противовирусная профилактика
В-клеточная аплазия	Гипогаммаглобулинемия, цитопения, инфекции	Панцитопения: обострение СКВ, инфекции	ВИГ Антибактериальная и противовирусная профилактика
Нейротоксический синдром, связанный с иммунными эффекторными клетками	Тремор, дисфагия, апраксия, судороги	Поражение ЦНС при СКВ и других CAP3, лечение ГК	ГК

Примечание: CAP3 – системные аутоиммунные ревматические заболевания; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СКВ – системная красная волчанка; ИВМ – идиопатическая воспалительная миопатия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ССД – системная склеродермия; ЛГ – легочная гипертензия; ГК – глюкокортикоиды; ИЛ – интерлейкин; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГЛГ – гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз; СПК – склеродермический почечный криз; ЦНС – центральная нервная система

процедуры CAR-T-клеточной терапии (от 350 000 до 500 000 \$). Однако при анализе фармакоэкономических аспектов применения CAR-T-клеток у пациентов с САРЗ необходимо принимать во внимание высокую стоимость длительной поддерживающей иммуносупрессивной терапии и развитие коморбидной патологии, также требующей специального лечения и мониторинга. Имеется потенциал для снижения стоимости лечения, основанный на технологиях, связанных с применением аллогенных CAR-T-клеток (так называемые «универсальные CAR-T-клетки») [178, 179] и *in vivo* CAR-T-клеточной терапии, при которой пациенту вводятся специальные векторы (МРНК и др.), обеспечивающие экспрессию CAR-генов в Т-клетках [180, 181].

Можно полагать, что по мере накопления клинического опыта, совершенствования подходов и снижения стоимости к CAR-T-клеточной терапии (и, вероятно, других методов клеточной терапии), возможно более широкое ее внедрение в клиническую практику, которая станет важным сегментом оказания высокотехнологичной помощи в рамках специализированных ОИТ.

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.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия, в данной статье.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Насонов Е.Л., Мутвина З.Ю., Загребнева А.И., Николаева Е.В., Ананьева Л.П., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Клименко А.А., Волков А.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л.

Критический обзор и редактирование: Мутвина З.Ю., Загребнева А.И., Николаева Е.В., Ананьева Л.П., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Асеева Е.А., Клименко А.А., Волков А.В.

Общее руководство: Насонов Е.Л., Лысенко М.А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- van der Heijde D, Daikh DI, Betteridge N, Burmester GR, Hassett AL, Matteson EL, et al. Common language description of the term rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) for use in communication with the lay public, healthcare providers and other stakeholders endorsed by the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):829-832. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212565
- Насонов Е.Л. 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
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(10):585-595. doi: 10.1038/s41584-021-00652-9
- Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: An urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266
- Abend AH, He I, Bahroos N, Christianakis S, Crew AB, Wise LM, et al. Estimation of prevalence of autoimmune diseases in the United States using electronic health record data. *J Clin Invest*. 2024;135(4):e178722. doi: 10.1172/JCI178722
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, Verbeke G, Molenberghs G, Taylor PN, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023;401(10391):1878-1890. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9
- Li M, Wu C, Yin P, Qian J, Zhao J, Wang Q, et al. Mortality-related health metrics in systemic autoimmune diseases: An epidemiological analysis of a nationwide register-based cohort. *Sci Bull (Beijing)*. 2025;70(4):492-495. doi: 10.1016/j.scib.2024.12.021
- Насонов Е.Л. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
- Marinho A, Delgado Alves J, Fortuna J, Faria R, Almeida I, Alves G, et al. Biological therapy in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, and Sjögren's syndrome: Evidence- and practice-based guidance. *Front Immunol*. 2023;14:1117699. doi: 10.3389/fimmu.2023.1117699
- Schmid AS, Neri D. Advances in antibody engineering for rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):197-207. doi: 10.1038/s41584-019-0188-8
- Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: New evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):139-160. doi: 10.1136/ard-2023-223850
- Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-148. [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-148 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-131-148
- Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya JM. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):380-395. doi: 10.1016/j.autrev.2012.06.002
- Dumas G, Arabi YM, Bartz R, Ranzani O, Scheibe F, Darmon M, et al. Diagnosis and management of autoimmune diseases in the ICU. *Intensive Care Med*. 2024;50(1):17-35. doi: 10.1007/s00134-023-07266-7
- Ramírez-Lara E, Mendoza-Pinto C, Munguía-Realpozo P, Saavedra-Salinas MÁ, Etcheagaray-Morales I, Ayón-Aguilar J, et al. Systemic lupus erythematosus in critical care: A systematic review of ICU outcomes and management. *Autoimmun Rev*. 2025;24(12):103911. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103911

17. Auyezkhankyzy D, Izenkova A, Kocyigit BF. Emergencies in inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2024;44(9):1637-1646. doi: 10.1007/s00296-024-05660-y
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. Szűcs G, Szekanez Z, Szamosi S. Can we define difficult-to-treat systemic sclerosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2024;20(9):1065-1081. doi: 10.1080/1744666X.2024.2352450
23. Bertoglio IM, Valim JML, Daffre D, Aikawa NE, Silva CA, Bonfá E, et al. Poor prognosis of COVID-19 acute respiratory distress syndrome in lupus erythematosus: Nationwide cross-sectional population study of 252 119 patients. *ACR Open Rheumatol*. 2021;3(11):804-811. doi: 10.1002/acr2.11329
24. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS, et al. COVID-19 outcomes in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases compared to the general population: A US multicenter, comparative cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(6):914-920. doi: 10.1002/art.41619
25. Patel NJ, Srivatsan S, Kowalski EN, King A, Wang X, Vanni KM, et al. Patients with systemic autoimmune rheumatic diseases remain at risk for hospitalisation for COVID-19 infection in the Omicron era (2020–2024): A retrospective cohort study. *RMD Open*. 2025;11(1):e005114. doi: 10.1136/rmdopen-2024-005114
26. Anzalone AJ, Jackson LE, Singh N, Danila MI, Reisher E, Patel RC, et al.; National COVID Cohort Collaborative Consortium. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection in rural versus urban dwellers with autoimmune or inflammatory rheumatic disease: A retrospective cohort analysis from the National COVID Cohort Collaborative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025;77(1):143-155. doi: 10.1002/acr.25421
27. 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
28. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-2044. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01126-1
29. Schett G, Müller F, Taubmann J, Mackensen A, Wang W, Furie RA, et al. Advancements and challenges in CAR T cell therapy in autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(9):531-544. doi: 10.1038/s41584-024-01139-z
30. Dumas G, Géri G, Montlahuc C, Chemam S, Dangers L, Pichereau C, et al. Outcomes in critically ill patients with systemic rheumatic disease: A multicenter study. *Chest*. 2015;148(4):927-935. doi: 10.1378/chest.14-3098
31. Larcher R, Pineton de Chambrun M, Garnier F, Rubenstein E, Carr J, Charbit J, et al. One-year outcome of critically ill patients with systemic rheumatic disease: A multicenter cohort study. *Chest*. 2020;158(3):1017-1026. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.050
32. Chabert P, Danjou W, Mezidi M, Berthiller J, Bestion A, Fred AA, et al. Short- and long-term prognosis of acute critically ill patients with systemic rheumatic diseases: A retrospective multicentre study. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(35):e26164. doi: 10.1097/MD.00000000000026164
33. Poli S, Sciorio F, Piacentini G, Pietrobelli A, Pecoraro L, Pieropan S. Acute respiratory failure in autoimmune rheumatic diseases: A review. *J Clin Med*. 2024;13(10):3008. doi: 10.3390/jcm13103008
34. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: Epidemiology, clinical approach, management, and outcome. *Crit Care Clin*. 2002;18(4):729-748. doi: 10.1016/S0749-0704(02)00025-8
35. Hassan R, Faruqi H, Alqura R, Eissa A, Alshaiki F, Cheikh M. Classification criteria and clinical practice guidelines for rheumatic diseases. In: Almoallim H, Cheikh M (eds). *Skills in rheumatology*. Springer, Singapore;2021. doi: 10.1007/978-981-15-8323-0_25
36. Насонов ЕЛ, Баранов АА, Годков МА, Абайтова НЕ, Авдеева АС, Бекетова ТВ, и др. Интерпретация лабораторных исследований при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. М.:ГЭОТАР-Медиа;2025. [Nasonov EL, Baranov AA, Godkov MA, Abaitova NE, Avdeeva AS, Beketova TV, et al. Interpretation of laboratory tests in immune-inflammatory rheumatic diseases. Moscow:GEOTAR-Media;2025 (In Russ.)]. doi: 10.33029/9704-8972-7-ILA-2025-1-176
37. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16039. doi: 10.1038/nrdp.2016.39
38. 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
39. Fedorchenko Y, Auyezkhankyzy D, Permenov BA, Zimba O, Zaiats L. Intensive care unit admission and mortality in rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2025;45(12):267. doi: 10.1007/s00296-025-06028-6
40. Guo J, Huang Z, Huang M, He Y, Han B, Ma N, et al. Development of a novel simple model to predict mortality in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:689871. doi: 10.3389/fmed.2021.689871
41. Bhargava A, Ramanathan V, Ramadoss R, Kavadiachanda C, Mariaselvam CM, Negi VS, et al. Outcome of critically ill patients with systemic lupus erythematosus from a medical intensive care unit in Southern India. *Lupus*. 2023;32(12):1462-1470. doi: 10.1177/09612033231204074
42. Zamir G, Haviv-Yadid Y, Sharif K, Bragazzi NL, Watad A, Dagan A, et al. Mortality of patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit — A retrospective single-center study. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(5):701-709. doi: 10.1016/j.berh.2019.01.013
43. Abdelwhab SM, Kotb LI, Sameer G, Dawa G. Predictors of admission to intensive care unit among systemic lupus erythematosus patients: Prospective study. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2022;49:1-11. doi: 10.1186/s43166-021-00102-0
44. Momtaz OM, Senara SH, Zaky SH, Mohammed ES. Critically ill systemic lupus erythematosus patients referred to the intensive care unit of Fayoum university hospital: Frequency, complications and outcome. *Egypt Rheumatol*. 2019;41:129-133. doi: 10.1016/j.ejr.2018.05.003
45. Tanimura S, Fujieda Y, Kono M, Shibata Y, Hisada R, Sugawara E, et al. Clinical significance of plasma presepsin levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):865-871. doi: 10.1080/14397595.2017.1408755
46. Oud L. Epidemiology and outcomes of sepsis among hospitalizations with systemic lupus erythematosus admitted to the ICU:

- A population-based cohort study. *J Intensive Care*. 2020;8:3. doi: 10.1186/s40560-019-0424-y
47. Battaglia M, Garrett-Sinha LA. Bacterial infections in lupus: Roles in promoting immune activation and in pathogenesis of the disease. *J Transl Autoimmun*. 2020;4:100078. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100078
 48. Dorgham DA, Anwar S, Shima-Khaled AI. Infection in systemic lupus erythematosus patients. *Egypt Rheumatol*. 2021;43:115-118. doi: 10.1016/j.ejr.2020.12.007
 49. Chen Y, Shen J, Yang H, Xu S, Ma Y, Pan F. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as diagnostic markers for distinguishing bacterial infections from lupus flares in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;101(Pt B):108304. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108304
 50. Amarnani A, Liu F, Wilson ML, Lim N, Stohl W, Wise L. Discriminating disease flare from infection in febrile patients with systemic lupus erythematosus in a safety-net hospital system: A multicenter study. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(6):e70051. doi: 10.1002/acr2.70051
 51. Rao M, Mikdashi J. A framework to overcome challenges in the management of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Open Access Rheumatol*. 2023;15:125-137. doi: 10.2147/OARRR.S295036
 52. Hu BQ, Yang Y, Zhao CJ, Liu DF, Kuang F, Zhang LJ, et al. Accuracy of neutrophil CD64 expression in diagnosing infection in patients with autoimmune diseases: A meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(5):1319-1328. doi: 10.1007/s10067-019-04518-0
 53. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Cañas CA, et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(Suppl 1):i46-i54. doi: 10.1093/rheumatology/kew340
 54. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):426-435. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
 55. Keskin A, Aci R. Procalcitonin to albumin ratio as a biomarker for predicting mortality in sepsis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2024;34(3):360-363. doi: 10.29271/jcpsp.2024.03.360
 56. Abdel-Magied RA, Mokhtar NW, Abdullah NM, Abdel-Naiem AM. Infection versus disease activity in systemic lupus erythematosus patients with fever. *BMC Rheumatol*. 2024;8(1):34. doi: 10.1186/s41927-024-00395-6
 57. Ajmani S, Singh H, Chaturvedi S, Mishra R, Rai MK, Jain A, et al. Utility of neutrophil CD64 and serum TREM-1 in distinguishing bacterial infection from disease flare in SLE and ANCA-associated vasculitis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(4):997-1005. doi: 10.1007/s10067-018-4334-5
 58. Tejera Segura B, Rua-Figueroa I, Pego-Reigosa JM, Del Campo V, Wincup C, Isenberg D, et al. Can we validate a clinical score to predict the risk of severe infection in patients with systemic lupus erythematosus? A longitudinal retrospective study in a British Cohort. *BMJ Open*. 2019;9(6):e028697. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028697
 59. Ramirez GA, Calabrese C, Secci M, Moroni L, Gallina GD, Benanti G, et al. Infection-associated flares in systemic lupus erythematosus. *Pathogens*. 2024;13(11):934. doi: 10.3390/pathogens13110934
 60. Zhang B, Zheng L, Huang Y. Severe pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus admitted to the intensive care unit. *Z Rheumatol*. 2024;83(Suppl 1):148-153. English. doi: 10.1007/s00393-022-01172-x
 61. Schneeweiss-Gleixner M, Hillebrand C, Jaksits S, Fries J, Zauner M, Heinz G, et al. Characteristics and outcome of critically ill patients with systemic rheumatic diseases referred to the intensive care unit. *RMD Open*. 2023;9(4):e003287. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003287
 62. Quintana JH, Aragón CC, Santos VA, de Las Salas A, Tafur RA, Aguirre-Valencia D, et al. Diffuse alveolar hemorrhage: A cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(7S Suppl 2):S153-S157. doi: 10.1097/RHU.0000000000001228
 63. Краева ВВ, Бекетова ТВ. Легочное кровотечение в практике ревматолога. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):76-83. [Kraeva VV, Beketova TV. Pulmonary hemorrhage in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):76-83 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000234
 64. Mudgal M, Balaji S, Gajendiran AP, Subramanya A, Murugan SK, Gondhi V, et al. Connective tissue disorder-induced diffuse alveolar hemorrhage: A comprehensive review with an emphasis on airway and respiratory management. *Life (Basel)*. 2025;15(5):793. doi: 10.3390/life15050793
 65. Garcia-Villanueva MJ, Garrote-Corral S, Pego-Reigosa JM, Jiménez Otero N, Uriarte Isazelaia E, Olivé Marqué A, et al. Diffuse alveolar hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus: Data from the Spanish society of rheumatology Lupus Register (RELESSER). *Rheumatol Int*. 2024;44(11):2445-2455. doi: 10.1007/s00296-024-05684-4
 66. Jiang M, Chen R, Zhao L, Zhang X. Risk factors for mortality of diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):57. doi: 10.1186/s13075-021-02435-9
 67. Li M, Bai W, Wang Y, Song L, Zhang S, Zhao J, et al. Infection in systemic lupus erythematosus-associated diffuse alveolar hemorrhage: A potential key to improve outcomes. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1573-1584. doi: 10.1007/s10067-023-06517-8
 68. Motairek I, Abdulhai F, Badwan O, Issa R, Calcagno T, Mirzai S, et al. Sex differences in cardiovascular mortality among patients with immune mediated inflammatory diseases. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2025;18(5):e011833. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.124.011833
 69. Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107466. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107466
 70. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023;32(3):325-341. doi: 10.1177/09612033221147471
 71. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Emberton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
 72. Zen M, Salmasso L, Barbiellini Amidei C, Fedeli U, Bellio S, Iaccarino L, et al. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus over the last decade: Data from a large population-based study. *Eur J Intern Med*. 2023;112:45-51. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.004
 73. Çetin Ç, Can MG, Öztaşkın S, Yalçınkaya Y, Gül A, İnanç M, et al. Analysis of 5-year hospitalization data of patients with systemic lupus erythematosus: Damage is a risk factor for frequent and longer stays. *Lupus*. 2024;33(3):232-240. doi: 10.1177/09612033241227023
 74. Ding T, Fan Y, Zhang X, Zhang Z. Refractory lupus nephritis: Current understanding and emerging treatment strategies. *Clin Exp Med*. 2025;26(1):78. doi: 10.1007/s10238-025-02014-1
 75. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: Clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 5):v39-v51. doi: 10.1093/rheumatology/keaa381
 76. Lertwises S, Rattanasupar A, Chang A. Factors predictive of in-hospital mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A single-centre retrospective analysis. *Acta Med Acad*. 2023;52(1):37-46. doi: 10.5644/ama2006-124.400
 77. Mahajan A, Amelio J, Gairy K, Kaur G, Levy RA, Roth D, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: A pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*. 2020;29(9):1011-1020. doi: 10.1177/0961203320932219

78. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906-918. doi: 10.1182/blood-2018-11-882993
79. Kaiser R, Gold C, Stark K. Recent advances in immunothrombosis and thromboinflammation. *Thromb Haemost*. 2025;125(12):1181-1194.
80. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Алекберова ЗС. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(5):4-14. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000697
81. Leising J, Brodsky SV, Parikh SV. Clinical evaluation and management of thrombotic microangiopathy. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(2):153-165. doi: 10.1002/art.42681
82. Genest DS, Patriquin CJ, Licht C, John R, Reich HN. Renal thrombotic microangiopathy: A review. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(5):591-605. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.10.014
83. Kotzen ES, Roy S, Jain K. Antiphospholipid syndrome nephropathy and other thrombotic microangiopathies among patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2019;26(5):376-386. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.012
84. Xie Xiaodong MM, Wang Guoqin MD, Cheng Hong MD, Sun Lijun MM, Dong Hongrui BM. Scleroderma-associated thrombotic microangiopathy in overlap syndrome of systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: A case report and literature review. *Medicine*. 2020;99(41):e22582. doi: 10.1097/MD.00000000000022582
85. Li J, Jiang JJ, Wang CY, Jian S, Zhou Y, Ma MS, et al. Clinical features and prognosis of patients with thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus: A review of 25 cases. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):55. doi: 10.1186/s13052-019-0641-y
86. Couture P, Hie M, Pineton de Chambrun M, Galicier L, Costedoat-Chalumeau N, Deroux A, et al. Systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathies in 60 patients: Clinical features, prognosis and treatment in a French multicentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:688-689. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.687
87. Gai Y, Li M, Zhu Z, Zhou Y, Huang C, Bai W, et al. Systematic review of the outcomes and prognostic factors of patients with systemic lupus erythematosus-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int Rep*. 2025;10(7):2243-2254. doi: 10.1016/j.ekir.2025.04.022
88. Fayed A, Elgohary R, Shaker AM, Salem KM, Desouky EE, Maghraby GG. Outcome of proliferative lupus nephritis with thrombotic microangiopathy; An ambispective observational single-center study. *BMC Nephrol*. 2025;26(1):233. doi: 10.1186/s12882-025-04154-8
89. Martis N, Jamme M, Bagnis-Isnard C, Pouteil-Noble C, Presne C, Vigneau C, et al.; French Reference Centre for Thrombotic Microangiopathies. Systemic autoimmune disorders associated with thrombotic microangiopathy: A cross-sectional analysis from the French National TMA registry: Systemic autoimmune disease-associated TMA. *Eur J Intern Med*. 2021;93:78-86. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.040
90. Chen Z, Zhong H, Dong G. Thrombocytopenia as a prognostic marker for systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2019;357(6):461-467. doi: 10.1016/j.amjms.2019.03.002
91. Насонов ЕЛ (ред.). Антифосфолипидный синдром. М.: Литтерра; 2004. [Nasonov EL (ed.). Antiphospholipid syndrome. Moscow: Litterra; 2004 (In Russ.)].
92. Решетняк ТМ. Классификационные критерии антифосфолипидного синдрома ACR/EULAR 2023. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):12-23. [Reshetnyak TM. Classification criteria of antiphospholipid syndrome ACR/EULAR 2023 and comments on them. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):12-23 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-12-23
93. Jacobs L, Wauters N, Lablad Y, Morelle J, Taghavi M. Diagnosis and management of catastrophic antiphospholipid syndrome and the potential impact of the 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Antibodies (Basel)*. 2024;13(1):21. doi: 10.3390/antib13010021
94. Newman TG, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: An antibody-mediated disease with emerging therapeutic opportunities. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(12):1626-1634. doi: 10.1002/art.43258
95. Salter BM, Crowther MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A CAPS-tivating hematologic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):214-221. doi: 10.1182/hematology.2024000544
96. Patriarcheas V, Tsamos G, Vasdeki D, Kotteas E, Kollias A, Nikas D, et al. Antiphospholipid syndrome: A comprehensive clinical review. *J Clin Med*. 2025;14(3):733. doi: 10.3390/jcm14030733
97. Bitsadze V, Yakubova F, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Vorobev A, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2024;25(1):668. doi: 10.3390/ijms25010668
98. Rodríguez-Pintó I, Moitinho M, Santacreu I, Shoenfeld Y, Erkan D, Espinosa G, et al.; CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1120-1124. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.010
99. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest*. 2017;152(6):1283-1295. doi: 10.1016/j.chest.2017.05.015
100. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(10300):622-637. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6
101. Boyle N, O'Callaghan M, Ataya A, Gupta N, Keane MP, Murphy DJ, et al. Pulmonary renal syndrome: A clinical review. *Breathe (Sheff)*. 2022;18(4):220208. doi: 10.1183/20734735.0208-2022
102. Ponticelli C, Calatroni M, Moroni G. Anti-glomerular basement membrane vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2023;22(1):103212. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103212
103. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Белевский АС. Интерстициальные заболевания легких и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):119-128. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Belevsky AS. Interstitial lung diseases and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):119-128 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-119-128
104. Boyle N, Miller J, Quinn S, Maguire J, Fabre A, Morrisroe K, et al. Systemic autoimmune rheumatic diseases-associated interstitial lung disease: A pulmonologist's perspective. *Breathe (Sheff)*. 2025;21(2):240171. doi: 10.1183/20734735.0171-2024
105. Yuan W, Zhou X, Yang Y, Zhang S, He X, Ji J. Associated factors in the development of rapidly progressive interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025;16:1628928. doi: 10.3389/fimmu.2025.1628928
106. Насонов ЕЛ, Ананьева ЛП, Авдеев СН. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):517-534. [Nasonov EL, Ananyeva LP, Avdeev SN. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):517-534 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-1
107. Joy GM, Arbiv OA, Wong CK, Lok SD, Adderley NA, Dobosz KM, et al. Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(167):220210. doi: 10.1183/16000617.0210-2022

108. Ананьева ЛП. Интерстициальное поражение легких, ассоциированное с системной склеродермией (прогрессирующим системным склерозом). *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):87-95. [Ananyeva LP. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-87-95
109. Banuls L, Vanoverschelde J, Garnier F, Amalric M, Jaber S, Charbit J, et al. Interstitial lung disease worsens short- and long-term outcomes of systemic rheumatic disease patients admitted to the ICU: A multicenter study. *J Clin Med*. 2021;10(5):1037. doi: 10.3390/jcm10051037
110. Huapaya JA, Wilfong EM, Harden CT, Brower RG, Danoff SK. Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180061. doi: 10.1183/16000617.0061-2018
111. Matson SM, Demoruelle MK. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2024;50(3):423-438. doi: 10.1016/j.rdc.2024.03.001
112. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
113. Matusov G, Shams M, Ibrahim K, Hovsepian A, Matusov Y. Risk factors for adverse outcomes in connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Rev Cardiovasc Med*. 2025;26(3):26877. doi: 10.31083/RCM26877
114. Salvarani C, Hunder GG, Brown RD Jr. Primary central nervous system vasculitis. *N Engl J Med*. 2024;391(11):1028-1037. doi: 10.1056/NEJMra2314942
115. Legge AC, Hanly JG. Recent advances in the diagnosis and management of neuropsychiatric lupus. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):712-728. doi: 10.1038/s41584-024-01163-z
116. Nigrovic PA. Macrophage activation syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(4):367-379. doi: 10.1002/art.43052
117. Wang J, Rong W, Yan H. Eighty-six cases of clinical characteristics and outcomes of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A meta-analysis study. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(8):e1364. doi: 10.1002/iid3.1364
118. Cohen EM, D'Silva K, Kreps D, Son MB, Costenbader KH. Arthritis and use of hydroxychloroquine associated with a decreased risk of macrophage activation syndrome among adult patients hospitalized with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(7):1065-1071. doi: 10.1177/0961203318759428
119. Liu AC, Yang Y, Li MT, Jia Y, Chen S, Ye S, et al. Macrophage activation syndrome in systemic lupus erythematosus: A multicenter, case-control study in China. *Clin Rheumatol*. 2018;37(1):93-100. doi: 10.1007/s10067-017-3625-6
120. Abdirakhmanova A, Sazonov V, Mukusheva Z, Assylbekova M, Abdulkhakimova D, Poddighe D. Macrophage activation syndrome in pediatric systemic lupus erythematosus: A systematic review of the diagnostic aspects. *Front Med (Lausanne)*. 2024;8:681875. doi: 10.3389/fmed.2021.681875
121. Kim JM, Kwok SK, Ju JH, Kim HY, Park SH. Reactive hemophagocytic syndrome in adult Korean patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study and literature review. *J Rheumatol*. 2012;39(1):86-93. doi: 10.3899/jrheum.110639
122. Wafa A, Hicham H, Naoufal R, Hajar K, Rachid R, Souad B, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 20 Moroccan adult patients. *Clin Rheumatol*. 2022;41(7):2021-2033. doi: 10.1007/s10067-022-06055-9
123. Aziz A, Castaneda EE, Ahmad N, Veerapalli H, Rockferry AG, Lankala CR, et al. Exploring macrophage activation syndrome secondary to systemic lupus erythematosus in adults: A systematic review of the literature. *Cureus*. 2021;13(10):e18822. doi: 10.7759/cureus.18822
124. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9
125. Naranjo-Escobar J, Hormaza AA, Posso-Osorio I, Pino-Escobar J, Betancur JF, Tobón GJ. Systemic sclerosis at an intensive care unit: A case series and literature review. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(4):181-185. doi: 10.1097/RHU.0000000000000827
126. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: An update on scleroderma renal crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):378-391. doi: 10.1007/s12016-022-08945-x
127. Vigneron C, Pène F, Charpentier J, Mouthon L, Chaigne B. Scleroderma cardiac crisis: A life-threatening but reversible complication of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2022;21(10):103162. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103162
128. Uribarri A, Guillen-Del Castillo A, Belahnech Y, Casas G, Gabaldón A, Bellera N, et al. Cardiogenic shock in systemic sclerosis: A retrospective study of acute ventricular dysfunction. *Rheumatol Int*. 2025;45(5):125. doi: 10.1007/s00296-025-05874-8
129. Cacoub P, Vieira M, Langford CA, Tazi Mezalek Z, Saadoun D. Large-vessel vasculitis. *Lancet*. 2025;406(10514):2017-2032. doi: 10.1016/S0140-6736(25)01436-9
130. von der Emde L, Petzinna SM, Herwig-Carl MC, Adamson MS, Bauer CJ, Esser J, et al. Advances in diagnosing and treating giant cell arteritis: New hope for arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol*. 2026;71(2):483-497. doi: 10.1016/j.survophthal.2025.06.009
131. Raiker R, Pakhchanian H, DeYoung C, Gupta L, Kardeş S, Ahmed S, et al. Short term outcomes of COVID-19 in lupus: Propensity score matched analysis from a nationwide multicenter research network. *J Autoimmun*. 2021;125:102730. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102730
132. Bruera S, Lei X, Zhao H, Yazdany J, Chavez-MacGregor M, Giordano SH, et al. Risks of mortality and severe coronavirus disease 19 (COVID-19) outcomes in patients with or without systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000750. doi: 10.1136/lupus-2022-000750
133. Асеева ЕА, Соловьев СК, Насонов ЕЛ. Эволюция взглядов на использование глюкокортикоидов при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):421-431. [Aseeva EA, Soloviev SK, Nasonov EL. New strategy for glucocorticoid use in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):421-431 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-421-431
134. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
135. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Anders HJ, Andersen J, Aringer M, Beresford MW, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with kidney involvement: 2025 update. *Ann Rheum Dis*. 2026;85(1):75-90. doi: 10.1016/j.ard.2025.09.007
136. Бекетова ТВ, Попов ИЮ, Бабак ВВ. Обзор рекомендаций по лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов, представленных в 2021 г. Американской коллегией ревматологов и Фондом васкулитов. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):684-692. [Beketova TV, Popov IYu, Babak VV. Review of guideline for the management of ANCA-associated vasculitis, presented in 2021 by the American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):684-692 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-684-692
137. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2025 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2025 Nov 4. doi: 10.1002/art.43452

138. Sammaritano LR, Askanase A, Bermas BL, Dall'Era M, Duarte-García A, Hiraki LT, et al. 2024 American College of Rheumatology (ACR) guideline for the screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(9):1115-1135. doi: 10.1002/art.43212
139. 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
140. Paik JJ, Werth VP, Chinoy H, Masri KR, Jambekar A, Hasan F, et al. Treatment guidelines for idiopathic inflammatory myopathies in adults: A comparative review. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(6):3288-3302. doi: 10.1093/rheumatology/keaf116
141. Biddle K, Jade J, Wilson-Morkeh H, Adikari M, Yaghchi CA, Anastasa Z, et al.; British Society for Rheumatology Guideline Steering Group. The 2025 British Society for Rheumatology management recommendations for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(8):4470-4494. doi: 10.1093/rheumatology/keaf240
142. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) ANCA Vasculitis Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2024;105(3S):S71-S116. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
143. 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
144. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: A 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol.* 2023;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932
145. Lincoln M, McGimsey T, O'Driscoll D. Rituximab in the intensive care unit: A review of indications and clinical considerations. *J Intensive Care Med.* 2025;8850666251409783. doi: 10.1177/08850666251409783
146. Yang Z, Liu S, Zong Z, Li Q, Yu L, Sun S. Treatment of thrombotic microangiopathy associated with systemic lupus erythematosus with low-dose rituximab as an induction agent and belimumab as a maintenance agent. *BMC Pediatr.* 2025;25(1):141. doi: 10.1186/s12887-025-05506-x
147. Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Бекетова ТВ, Сукмарова ЗН, Старкова АС. Внутривенный иммуноглобулин в ревматологии: новые данные и проект клинических рекомендаций. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(6):559-575. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Beketova TV, Sukmarova ZN, Starkova AS. Intravenous immunoglobulin in rheumatology: New data and draft clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):559-575 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575
148. Aguirre-Valencia D, Naranjo-Escobar J, Posso-Osorio I, Macía-Mejía MC, Nieto-Aristizábal I, Barrera T, et al. Therapeutic plasma exchange as management of complicated systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Autoimmune Dis.* 2019;2019:5350960. doi: 10.1155/2019/5350960
149. Bereanu AS, Pisaltu T, Bereanu R, Vintila B, Codru I, Chicea L, et al. Therapeutic plasma exchange in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): A rare case report and literature review. *In Vivo.* 2023;37(4):1914-1919. doi: 10.21873/in vivo.13286
150. Rony RMIK, Shokrani A, Malhi NK, Hussey D, Mooney R, Chen ZB, et al. Therapeutic plasma exchange: current and emerging applications to mitigate cellular signaling in disease. *Biomolecules.* 2025;15(7):1000. doi: 10.3390/biom15071000
151. Rah W, Kwon OC, Ha JW, Park YB, Lee SW. Plasma exchange as an adjunctive therapeutic option for severe and refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-negative microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(12):2184. doi: 10.3390/medicina61122184
152. Bano S, Jawed I, Abdul Qadir MU, Abbas Rizvi SAF, Karma-ni VK, Alam F, et al. Evaluating the safety and efficacy of plasma therapy/plasmapheresis for systemic sclerosis – A comprehensive systematic review. *Transfus Apher Sci.* 2025;64(1):104036. doi: 10.1016/j.transci.2024.104036
153. Kim YK, Curtis JR, Choi SR, Yeo J, Kim MJ, Lee YJ, et al. Time-dependent effect of prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole on the incidence of serious infections in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A target trial emulation study. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(10):1407-1415. doi: 10.1002/art.43185
154. Györfi AH, Filla T, Polzin A, Tascilar K, Buch M, Tröbs M, et al.; EUSTAR collaborators. Evaluation of systemic sclerosis primary heart involvement and chronic heart failure in the European scleroderma trials and research cohort. *J Am Heart Assoc.* 2025;14(5):e036730. doi: 10.1161/JAHA.124.036730
155. Arnaud L, Ruiz-Irastorza G, Aranow C, Bernatsky S, Dall'Era M, Adelowo O, et al.; European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases; Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics group; European Lupus Society rare systemic lupus erythematosus taskforce member panel. ERN ReCONNET-SLICC-SLEuro expert consensus on the therapeutic management of rare systemic lupus erythematosus manifestations. *Lancet Rheumatol.* 2025;7(7):e505-e518. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00063-3
156. Danieli MG, Antonelli E, Gammieri 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
157. Nieto-Aristizábal I, Martínez T, Urbano MA, Posso-Osorio 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
158. 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
159. 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
160. 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
161. 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
162. 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;152471. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152471
163. 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(S-16):6-191. doi: 10.1212/WNL.88.16_supplement.P6.191
164. 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
165. 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.00000000000008483
166. 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
 167. 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
 168. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquil NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemeke OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice – evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The ninth special issue. *J Clin Apher*. 2023;38(2):77-278. doi: 10.1002/jca.22043
 169. Mina-Osorio P, Tran MH, Habib AA. Therapeutic plasma exchange versus FcRn inhibition in autoimmune disease. *Transfus Med Rev*. 2024;38(1):150767. doi: 10.1016/j.tmr.2023.150767
 170. Rockx MA, Clark WF. Plasma exchange for treating cryoglobulinemia: A descriptive analysis. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(3):247-251. doi: 10.1016/j.transci.2010.03.001
 171. Lee DSW, Rojas OL, Gomerman 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
 172. Mougiakakos D, Meyer EH, Schett G. CAR T cells in autoimmunity: Game changer or stepping stone? *Blood*. 2025;145(17):1841-1849. doi: 10.1182/blood.2024025413
 173. Junt T, Calzascia T, Traggiai E, da Costa AN, Gergely P, Schett G, et al. Defining immune reset: Achieving sustained remission in autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*. 2025;25(7):528-541. doi: 10.1038/s41577-025-01141-w
 174. Volkmann ER, Goklemez S, Varga J, Blazar BR, Pavletic SZ. Cellular therapy for systemic autoimmune diseases: New opportunities for future research and interdisciplinary collaboration. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(11):e70130. doi: 10.1002/acr.2.70130
 175. Brudno JN, Kochenderfer JN. Current understanding and management of CAR T cell-associated toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2024;21(7):501-521. doi: 10.1038/s41571-024-00903-0
 176. Anticytokine therapy and corticosteroids for cytokine release syndrome and for neurotoxicity following T-Cell engager or CAR T-cell therapy: Rapid review. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;2024.
 177. Gutierrez C, Neilan TG, Grover NS. How I approach optimization of patients at risk of cardiac and pulmonary complications after CAR T-cell therapy. *Blood*. 2023;141(20):2452-2459. doi: 10.1182/blood.2022017579
 178. Ma Y, Qin J, Liu M, Du B. Allogeneic CAR-T cell therapy in autoimmune diseases. *Immunotherapy*. 2025;17(15):1129-1143. doi: 10.1080/1750743X.2025.2572963
 179. Chen S, van den Brink MRM. Allogeneic “off-the-shelf” CAR T cells: Challenges and advances. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2024;37(3):101566. doi: 10.1016/j.beha.2024.101566
 180. Bot A, Scharenberg A, Friedman K, Guey L, Hofmeister R, Andorko JI, et al. In vivo chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2026;25(2):116-137. doi: 10.1038/s41573-025-01291-5
 181. Wang Q, Xiao ZX, Zheng X, Wang G, Yang L, Shi L, et al. In vivo CD19 CAR T-cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2025;393(15):1542-1544. doi: 10.1056/NEJMc2509522

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>
Лысенко М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>
Мутвина З.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-6015>
Загребнева А.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3235-1425>
Николаева Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6906-0621>
Ананьева Л.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>
Бекетова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2641-9785>
Решетняк Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3552-2522>
Соловьев С.К. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>
Асеева Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>
Клименко А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7410-9784>
Волков А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1784-3699>

Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации травматологов-ортопедов по эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов при остеоартрите

В.Н. Амирджанова¹, Е.Л. Насонов¹, А.М. Ли́ла^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Обзор посвящен аналитическому анализу рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации травматологов-ортопедов по оптимальному времени проведения планового тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов у больных остеоартритом (ОА) средней и тяжелой степени с умеренной или сильной болью и потерей функции, III–IV рентгенологическими стадиями по Келлгрену – Лоуренсу, которые прошли ≥1 курса соответствующей консервативной терапии, оказавшейся неэффективной. Обсуждаются вопросы о том, стоит ли откладывать хирургическое лечение или продолжить курсы физиотерапии, внутрисуставного введения глюкокортикоидов или вязкоэластичных имплантатов синовиальной жидкости, ждать ли улучшения при использовании вспомогательных средств для передвижения или ортезов, отложить ли операцию до существенного снижения веса или уровня глюкозы при сопутствующем сахарном диабете у тяжелых пациентов с ОА, которым показано эндопротезирование коленных или тазобедренных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов

Для цитирования: Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ, Ли́ла АМ. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации травматологов-ортопедов по эндопротезированию коленных и тазобедренных суставов при остеоартрите. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):126–132.

REVIEW OF THE RECOMMENDATIONS OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY AND THE AMERICAN ASSOCIATION OF HIP AND KNEE SURGEONS ON HIP OR KNEE ARTHROPLASTY FOR PATIENT WITH OSTEOARTHRITIS

Vera N. Amirjanova¹, Evgeny L. Nasonov¹, Aleksander M. Lila^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Russian 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

The review is devoted to the analytical analysis of the recommendations of the American College of Rheumatology and the American Association of Hip and Knee Surgeons on the optimal time for elective total arthroplasty of the knee or hip joints in patients with moderate to severe osteoarthritis (OA), moderate to severe pain and loss of function, Kellgren – Lawrence radiological stages III–IV, who have received ≥1 course of appropriate conservative therapy that has been ineffective. The discussion focuses on whether to delay surgical treatment or continue with physiotherapy, intra-articular glucocorticoid injections, or viscoelastic synovial fluid implants, whether to wait for improvement with the use of mobility aids or orthoses, and whether to postpone surgery until significant weight loss or glucose control is achieved in severe OA patients with concomitant diabetes mellitus who require knee or hip arthroplasty.

Key words: osteoarthritis, knee and hip joint arthroplasty

For citation: Amirjanova VN, Nasonov EL, Lila AM. Review of the recommendations of the American College of Rheumatology and the American Association of Hip and Knee Surgeons on hip or knee arthroplasty for patient with osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):126–132 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-126-132

Контакты: Амирджанова Вера Николаевна, amirver@yandex.ru
Contacts: Vera Amirjanova, amirver@yandex.ru

Поступила 13.01.2026
Принята 11.03.2026

Остеоартрит (ОА) — самое частое заболевание суставов среди болезней опорно-двигательного аппарата, в основе которого лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц, — которое в настоящее время рассматривается как органное заболевание.

По современным представлениям, ОА возникает в результате взаимодействия различных внутренних (возраст, женский пол, дефекты развития, наследственная предрасположенность) и внешних факторов (избы-

точный вес, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки, травмы). Наиболее частой локализацией являются ОА коленного и тазобедренного суставов, для которых характерно хроническое прогрессирующее течение, приводящее к утрате трудоспособности и инвалидизации пациентов, изменению всего их жизненного уклада, что делает проблему лечения этой патологии не только медицинской, но и социальной.

Варианты лечения включают консервативные (медикаментозные и немедикаментозные) и хирургические (органосохраняющие

и органозамещающие операции) методы, выбор которых зависит от жалоб и ожиданий пациента, выраженности клинических проявлений, степени функциональных ограничений и стадии поражения коленного или тазобедренного суставов. Консервативное лечение подробно описано в последних клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации [1,2] и рекомендовано как при начальных стадиях ОА, так и при более тяжелом поражении суставов (III–IV стадии).

Оно включает обучение пациентов с учетом индивидуальных особенностей больного и информирование о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению веса при наличии избыточной массы тела на 10–12%, необходимость выполнения физических упражнений, использование трости или других ортопедических приспособлений, ортезов, занятия лечебной физкультурой, применение физиотерапевтических процедур и методов импульсной электротерапии, массажа и др. [2, 3].

Медикаментозная терапия проводится с применением лекарственных средств быстрого действия (парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с учетом желудочно-кишечных и кардиоваскулярных рисков, трамадола и др.) и симптоматических лекарственных средств замедленного действия (хондроитина сульфата, глюкозамина, а также их комбинаций, препаратов на основе неомыляемых соединений масел авокадо и сои, диацереина [4–10].

При выраженном синовите коленных суставов возможно внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Взрослым пациентам с ОА при болевом синдроме и функциональных нарушениях коленных суставов без синовита рекомендуется внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости на основе гиалуроновой кислоты [11–13]. При наличии инициативы со стороны пациента возможно введение обогащенной тромбоцитами плазмы в область коленного сустава [14], аутологичной стромально-васкулярной фракции и/или аутоклеток красного костного мозга [15].

Среди потенциально возможных новых средств лечения стоит упомянуть ингибиторы протеаз, вызывающих апоптоз хондроцитов и деградацию матрикса хряща, аутоконцентраты белков плазмы крови, культуры/концентраты ауто- или аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, а также генно-клеточную терапию (например, аллогенные хондроциты с гиперэкспрессией трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1, transforming growth factor β 1) посредством ретровирусных векторов) [16].

Однако когда консервативная терапия перестает быть эффективной, то прогрессирующая боль и потеря функции заставляют многих пациентов выбирать хирургические методы лечения.

Тотальное эндопротезирование суставов (ТЭС) при ОА показано при поздних стадиях заболевания (III–IV стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса), однако в случаях неэффективности консервативной терапии при выраженном болевом синдроме оперативное лечение может быть предложено даже пациентам с более ранними стадиями развития патологического процесса [17–19]. Хирургическое лечение позволяет купировать болевой синдром, восстановить биомеханику пораженного сустава и в короткие сроки осуществить бытовую и профессиональную реабилитацию пациента [20, 21].

Решение о том, следует ли проводить ТЭС и когда это делать, должно приниматься совместно пациентом

и его лечащим врачом. Этот процесс должен включать всестороннее обсуждение индивидуальных рисков и преимуществ процедуры для конкретного больного. Для пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава, которые ранее безуспешно лечились консервативно, важно не только уменьшение боли и улучшение функции суставов, но и снижение риска развития НПВП-гастропатии, тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Перед врачами-ревматологами, ортопедами-хирургами и пациентами часто встает вопрос о том, стоит ли откладывать хирургическое лечение или продолжить курсы физиотерапии, внутрисуставного введения глюкокортикоидов или вязкоэластичных имплантатов синовиальной жидкости; ждать ли улучшения при использовании вспомогательных средств для передвижения или ортезов; отложить ли операцию до существенного снижения веса или уровня глюкозы при сопутствующем сахарном диабете.

Эти вопросы в последнее время широко обсуждались совместно Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) и Американской ассоциацией травматологов-ортопедов (AAO, American Association of Hip and Knee Surgeons) [22]. Были разработаны рекомендации, которые могут служить ориентиром для врачей, однако окончательное решение о том, применять ли их, должен принимать врач с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Они призваны способствовать достижению благоприятных или желательных результатов, но не гарантируют какой-либо конкретный результат, поскольку качество доказательной базы для всех рекомендаций было оценено как низкое или очень низкое. Все рекомендации являются условными, поскольку из них могут быть исключения, в том числе промедление с оперативным лечением по личным причинам или из-за коморбидной патологии.

Рекомендации относятся только к пациентам с ОА коленных или тазобедренных суставов III–IV рентгенологических стадий по Келлгрону – Лоуренсу, с умеренной или сильной болью и потерей функции, у которых после консервативной терапии не отмечено значительного улучшения (целевая группа), и касаются **оптимального времени** проведения плановой тотальной артропластики коленного или тазобедренного суставов.

1. В этой целевой группе было условно рекомендовано проводить тотальное эндопротезирование сустава без промедления, а не откладывать его на 3 месяца.

До обращения к травматологу-ортопеду и получения направления на оперативное лечение такие пациенты уже в течение длительного времени пытались лечиться консервативно. Дальнейшее промедление с операцией может привести к усилению боли, потере функций и ухудшению сопутствующих заболеваний из-за ограниченной подвижности.

2. Рекомендовано не откладывать тотальное эндопротезирование сустава ради проведения очередного курса физиотерапии.

Пациентам, которым показано оперативное лечение тазобедренного или коленного суставов, не рекомендуется проходить обязательный курс физиотерапии, чтобы отложить операцию или избежать ее. Физиотерапия может быть полезна при ОА коленного и тазобедренного суставов [23] в качестве предоперационной подготовки перед ТЭС для улучшения результатов операции [24], однако отсрочка операции из-за физиотерапии может привести к усилению боли из-за тяжести заболевания [25].

В ряде случаев пациентам в фазе реконвалесценции (например, инсульта) или пациентам с выраженной мышечной слабостью нижних конечностей может быть полезно отложить ТЭС для проведения физиотерапии. Эта рекомендация не относится непосредственно к предоперационной реабилитации, такой как индивидуальная программа предоперационных упражнений и изменение образа жизни.

3. Условно рекомендуется проводить тотальное эндопротезирование сустава, а не откладывать хирургическое лечение до получения эффекта от применения нестероидных противовоспалительных препаратов.

НПВП являются одним из основных методов консервативного лечения ОА и могут облегчить боль у пациентов с легкой формой заболевания. Однако пероральный прием НПВП часто связан с нежелательными явлениями (например, с развитием язвы желудка, острым повреждением почек, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и кровотечениями) [26]. Отсрочка операции для лечения пероральными НПВП может нанести пациенту больший вред при ограниченной клинической пользе.

4. Рекомендуется проводить тотальное эндопротезирование сустава, а не откладывать хирургическое лечение, для того чтобы получить эффект от использования ортезов и/или вспомогательных средств для передвижения.

Эта рекомендация также является условной, поскольку из нее могут быть исключения. Пациентам, восстанавливающимся после операции на нижней конечности (например, после контралатерального эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава), может быть полезно отложить оперативное лечение на другом суставе и использовать вспомогательные средства для передвижения в этот период. Однако отсрочка ТЭС для лечения с помощью ортезов или вспомогательных средств для передвижения может стать бременем для пациента, поскольку ему необходимо научиться правильно использовать трость или костыли, так как неправильное их применение может привести к нарушению механики походки, усилению боли и ухудшению функции сустава [27, 28].

5. Не откладывать хирургическое лечение с целью применения внутрисуставных инъекций глюкокортикоидов.

Пациенты с синовитом коленного сустава при обострении ОА могут быть заинтересованы в отсрочке ТЭС для проведения инъекции глюкокортикоидов с целью облегчения боли и купирования воспаления. Однако существует потенциальный вред, связанный с отсрочкой хирургического вмешательства, особенно у пациентов с сахарным диабетом, у которых повышен риск развития гипергликемии или инфицирования сустава, особенно при проведении операции в течение первых 3 месяцев после внутрисуставной инъекции [29, 30].

6. Не откладывать хирургическое лечение для проведения пробных инъекций протезов синовиальной жидкости (вязкоэластичных имплантатов).

Данные о пользе вязкоэластичных имплантатов у пациентов-кандидатов на ТЭС ограничены. Применение протезов синовиальной жидкости может стать определенным бременем для пациента и способствовать лишь незначительному облегчению боли и улучшению функций [31, 32].

7. Пациентам с остеоартритом, имеющим показания к тотальному эндопротезированию сустава, с высоким ин-

дексом массы тела (ИМТ) рекомендуется проводить оперативное лечение, не дожидаясь существенного снижения веса (с ИМТ $\geq$ 50 до ИМТ $<$ 50; с ИМТ=40–49 до ИМТ $<$ 40; с ИМТ=35–39 до ИМТ $<$ 35).

Доказательства, подтверждающие предоперационное снижение веса до определенных значений ИМТ, являются косвенными и имеют очень низкое качество. Большинство исследований были основаны на сравнении результатов ТЭС у пациентов, ранее перенесших бариатрическую хирургическую операцию, с результатами пациентов, не перенесших таковую. При этом учитывались последствия бариатрической хирургии, в том числе недоедание, или сравнивались результаты пациентов с ожирением и низким ИМТ. Хорошо известно, что высокий ИМТ у пациентов с ТЭС связан с более высокими медицинскими и хирургическими рисками, в частности с развитием перипротезной инфекции [33, 34]. Поэтому пациенты с высоким ИМТ должны быть проинформированы об этих рисках, и им следует настоятельно рекомендовать снизить вес до проведения ТЭС, если это возможно. Однако не ясно, улучшает ли отсрочка проведения ТЭС с целью снижения веса результаты хирургического лечения в целом. В некоторых исследованиях было показано, что уменьшение болевых ощущений и улучшение функции суставов оказалось сопоставимым у пациентов с ИМТ $\geq$ 35 и у пациентов без ожирения [35].

Кроме того, не у всех пациентов есть необходимая медицинская, финансовая или социальная поддержка и ресурсы, чтобы эффективно снизить вес или сделать это в разумные сроки. Кроме того, пациенты, у которых мало шансов снизить массу тела, но которые могут значительно улучшить качество своей жизни за счет повышения мобильности, обеспечиваемого ТЭС, должны получить информацию, необходимую для совместного с хирургом принятия решений. Пациент должен понимать ожидаемые риски, в том числе связанные с увеличением технических сложностей для хирурга при проведении операции. Это помогает пациентам взвесить все за и против и принять оптимальное для них решение.

Несмотря на то, что снижение веса может служить условием для проведения ТЭС, не рекомендуется использовать абсолютные значения ИМТ или жесткие пороговые его значения.

8. У пациентов с плохо контролируемым сахарным диабетом условно рекомендуется отложить тотальное эндопротезирование сустава до улучшения гликемического контроля.

К показателям гликемического контроля относятся, в частности, уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы крови натощак. Хорошо известно, что у пациентов с плохим гликемическим контролем повышен риск неблагоприятных исходов после ТЭС [36]. Вероятно, отсрочка операции до улучшения гликемического контроля будет полезна, однако оптимальный порог гликемии для прогнозирования результатов хирургического вмешательства не установлен.

9. Пациентам с никотиновой зависимостью условно рекомендуется отложить тотальное эндопротезирование сустава до тех пор, пока они не сократят потребление никотина или не откажутся от него.

Употребление никотина связано с повышенными медицинскими и хирургическими рисками при ТЭС [37, 38]. По сравнению с некурящими людьми курильщики подвержены значительно большему риску

послеоперационных осложнений, включая нарушения функций сердца и легких, развития кровотечений или тромбозов, инфекций, а также замедления или нарушения процесса заживления ран. Как и в случае с высоким ИМТ и плохим гликемическим контролем, пациентов следует информировать об этих рисках. Кроме того, пациентам следует предоставлять ресурсы, которые помогут им сократить потребление никотина или отказаться от него. Для этих пациентов существует потенциальная польза от отсрочки ТЭС для уменьшения или прекращения употребления никотина. Эта рекомендация носит условный характер, поскольку существуют исключения, а качество доказательств, подтверждающих рекомендацию, низкое. Решение о проведении ТЭС не должно зависеть от полного прекращения употребления никотина, но пациент должен быть проинформирован о повышенных хирургических рисках, связанных с употреблением никотина. Отказ от курения за четыре или более недель до хирургического вмешательства позволяет существенным образом снизить риски послеоперационных осложнений и улучшить динамику восстановления в первые шесть месяцев после операции.

10. Пациентам с потерей костной массы и выраженными деформациями суставов или тяжелой нестабильностью связок условно рекомендуется проводить тотальное эндопротезирование сустава без промедления, а не откладывать его.

Доказательств в пользу этой рекомендации нет, поэтому она основана на мнении и опыте врачей. У таких пациентов промедление с ТЭС может привести к усилению нестабильности имплантов и потере костной массы в области сустава или увеличению деформации, что может усложнить процедуру, а также повысить риск неудачи и необходимости в повторной операции. Данные риски, скорее всего, будут только возрастать по мере отсрочки хирургического вмешательства. Таким образом, в этих случаях при наличии медицинских показаний следует проводить ТЭС своевременно.

11. Пациентам с нейропатической артропатией условно рекомендуется проводить хирургическое лечение пораженного сустава без промедления, а не откладывать его для оптимизации состояния.

Нейропатическая артропатия (нейрогенная артропатия или артропатия Шарко) — прогрессирующее разрушение суставов, которое развивается при нарушении болевой и проприоцептивной чувствительности. У пациентов с нейропатическими поражениями суставов на ранних стадиях заболевания может не быть сильной боли или потери функции, но может наблюдаться серьезное разрушение суставов. По мере прогрессирования заболевания у пациентов появляется боль, а степень потери костной массы и разрушения суставов увеличивается. В таких случаях выполнение операции становится более сложным с технической точки зрения и часто требует использования более сложных конструкций имплантов. Таким пациентам рекомендуется проводить хирургическое лечение, поскольку отсрочка операции усложняет ее техническое выполнение и не улучшает послеоперационные результаты [39]. Отсрочка проведения оперативного лечения может быть полезной для пациентов, у которых основное заболевание, связанное с нейропатической артропатией, требует коррекции терапии. Рекомендация основана на мнении и опыте пациентов и врачей.

Обсуждение

ОА коленных и тазобедренных суставов являются частой патологией, с которой встречаются врачи-ревматологи и терапевты в своей ежедневной практике. Пациенты с ОА обычно длительно используют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения. При неудовлетворительном эффекте комплексной консервативной терапии или в ситуации, когда при первичном обращении за медицинской помощью определяются выраженные дегенеративно-дистрофические изменения в суставе, сопровождающиеся стойкими функциональными нарушениями, необходима помощь травматологов-ортопедов.

Существует несколько методов хирургического лечения ОА суставов нижних конечностей, одним из которых является ТЭС, позволяющее быстро купировать болевой синдром, восстановить биомеханику пораженного сустава и в короткие сроки осуществить бытовую и профессиональную реабилитацию пациента.

Решение о том, следует ли проводить ТЭС и когда это делать, должно приниматься совместно пациентом и его лечащим врачом, поскольку каждый пациент уникален с точки зрения своих целей, предпочтений, допустимого риска, социальной поддержки, социально-экономического статуса, сопутствующих медицинских и психических заболеваний, а также тяжести заболевания. Процесс совместного принятия решений должен включать всестороннее обсуждение индивидуальных рисков и преимуществ процедуры для конкретного больного. В настоящее время сроки проведения ТЭС у больных ОА не определены.

Американской коллегией ревматологов совместно с Американской ассоциацией травматологов-ортопедов были предложены 11 современных рекомендаций по оптимальному времени проведения планового ТЭС у больных с ОА, включая пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями и факторами риска. Следует отметить, что в рекомендациях уделялось внимание лишь некоторым факторам риска, включая повышенный ИМТ, гликемический профиль и курение, но не рассматривались вопросы профилактики инфекции, желудочно-кишечных и кардиоваскулярных рисков, в том числе тромбозов.

Клинические рекомендации основаны на систематическом анализе текущей научной литературы и содержат научно обоснованные методы оперативного и неоперативного лечения ОА тазобедренного и коленного суставов, которые могут обеспечить оптимальные результаты лечения [40].

Рекомендации были составлены и одобрены междисциплинарной группой травматологов-ортопедов, ревматологов и пациентов, которые перенесли или планируют перенести плановую операцию по ТЭС и которые поделились своим опытом и знаниями. Более половины рекомендаций были одобрены единогласно, а по большинству из них был достигнут консенсус.

Основным потенциальным ограничением руководства является отсутствие рандомизации пациентов, которым показано хирургическое лечение. Еще одним ограничением является то, что пациенты с ОА коленного и тазобедренного суставов, остеопорозом и вторичным ОА тазобедренного или коленного сустава рассматривались как единая группа, несмотря на явную неоднородность такой популяции. Поэтому ни одна рекомендация не была подкреплена доказательствами высокого или среднего качества.

Рекомендации относятся только к группе пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов с III–IV рентгенологическими стадиями по Келлгрону – Лоуренсу, умеренной или сильной болью и потерей функции, консервативная терапия которых оказалась неэффективной, и касаются **оптимального времени** проведения планового ТЭС коленного или тазобедренного суставов.

На основании практического опыта и данных обсервационных исследований группа экспертов рекомендовала не откладывать ТЭС для дополнительного консервативного лечения, включая физиотерапию, НПВП, ортезы или вспомогательные средства для передвижения, а также внутрисуставные инъекции. Показано, что эффективность дополнительных неоперативных методов лечения у этих пациентов весьма ограничена. Тем не менее, на практике нередко бывает так, что хирургическое вмешательство откладывается третьей стороной для проведения дополнительного консервативного лечения, что становится серьезным препятствием для оказания своевременной медицинской помощи. Так, в ходе 8-летнего наблюдения за 3417 пациентами с тяжелым ОА коленного сустава Н.М.К. Ghomrawi и соавт. [41] обнаружили, что в течение 2 лет после соответствия критериям для оперативного лечения только 9% пациентам своевременно было выполнено ТЭС, остальным проведение операции было отложено. Такая отсрочка плановой артропластики может привести к усилению боли и ограничению физической активности, а впоследствии – к повышенному риску инвалидизации и обострению хронических заболеваний [42]. Многие пациенты, которым показано ТЭС, предпочитают сразу приступить к хирургическому лечению. Так, в ходе опроса 200 пациентов, которым было показано ТЭС, 93% заявили, что не хотели бы откладывать операцию из-за обязательной физиотерапии [43].

Особое внимание в рекомендациях уделяется пациентам, имеющим факторы риска, такие как избыточный ИМТ, сахарный диабет, курение и др. Участники пришли к единому мнению о том, что ожирение само по себе не является причиной для отсрочки операции, но следует настоятельно рекомендовать пациентам снижение веса и обсудить с ними повышение риска хирургического вмешательства. Хотя эксперты условно рекомендовали отложить операцию для улучшения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом, однако конкретные меры или показатели не были определены. Ни участники голосования, ни пациенты не поддержали введение универсальных пороговых значений или жестких ограничений для этих параметров (например, ИМТ или гликированного гемоглобина), поскольку они ограничивают доступ к медицинской помощи и не учитывают уникальную ситуацию каждого пациента. Несмотря на то, что при более низких пороговых значениях ИМТ и HbA1c прогнозируется меньшее

число осложнений у небольшого числа пациентов, в целом это может привести к ограничению доступа к операциям по ТЭС для большого числа больных. Так, объединенные данные 21 294 взрослых в возрасте старше 50 лет, полученные в ходе Национального обследования здоровья и питания в США за 1999–2014 гг., показали, что меньшее количество лиц с более низкими доходами или социальным статусом имели бы право на ТЭС, если бы критериями были ИМТ<40, уровень HbA1c<8% или условием проведения ТЭС был бы полный отказ от употребления никотина [44–49].

Таким образом, пациентам с ОА, которым показано ТЭС и у которых консервативная терапия оказалась неэффективной, условно рекомендуется сразу переходить к хирургическому вмешательству, не откладывая его для дополнительного лечения. Пациентам следует разъяснить, что перед операцией необходимо скорректировать факторы риска, в том числе ИМТ, уровень гликемии и никотиновую зависимость, так как они способствуют повышению риска медицинских и хирургических осложнений, связанных с их конкретным заболеванием.

В заключение следует отметить, что рекомендации, разработанные Американской коллегией ревматологов и Американской ассоциацией травматологов-ортопедов по ТЭС при остеоартрите, призваны служить ориентиром для врачей, а не диктовать им, как лечить конкретного пациента. Соблюдение рекомендаций является добровольным, а окончательное решение о том, применять ли их, должен принимать врач с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Руководства и рекомендации призваны способствовать достижению благоприятных или желательных результатов, но не могут гарантировать какой-либо конкретный результат.

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л. Обзор литературы и подготовка рукописи: Амирджанова Н.Н.

Критический обзор и редактирование: Амирджанова В.Н., Лиля А.М.

Общее руководство: Насонов Е.Л., Лиля А.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР), Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России (АРР), Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Гонартроз: клинические рекомендации. М.; 2024. [All-Russian Public Organization "Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia" (ATOR), All-Russian Public Organization "Association of Rheumatologists of Russia" (ARR), All-Russian Public Organization "Association

of Rehabilitation Specialists of Russia." Gonarthrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2024 (In Russ.]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (Accessed: 1st January 2025).

2. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР), Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России (АРР), Общероссийская общественная организация Ассоциация реабилитологов России. Коксартроз: клинические рекомендации. М.; 2024. [All-Russian Public Organization «Association

- of Traumatologists and Orthopedists of Russia» (ATOR), All-Russian Public Organization «Association of Rheumatologists of Russia» (ARR), All-Russian Public Organization «Association of Rehabilitation Specialists of Russia». Coxarthrosis: Clinical guidelines. Moscow; 2024 (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (Accessed: 1st January 2025).
3. Kellgren JH, Jeffrey M, Ball J. Atlas of standard radiographs. Oxford: Blackwell Scientific; 1963:493-496.
 4. Торшин ИЮ, Лила АМ, Наумов АВ, Кочиш АЮ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(8):399-410. [Torshin IYu, Lila AM, Naumov AV, Kochish AYU, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(4):388-399 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066
 5. Mazieres B, Combe B, Phan VA, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: A prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001;28(1):173-181. doi: 10.12691/jbse-3-1-5
 6. Mehta K, Gala J, Bhasale S, Naik S, Modak M, Thakur H, et al. Comparison of glucosamine sulfate and a polyherbal supplement for the relief of osteoarthritis of the knee: A randomized controlled trial [ISRCTN25438351]. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:34. doi: 10.1186/1472-6882-7-34
 7. Pavelka K, Coste P, Geher P, Krejci G. Efficacy and safety of piascledine 300 versus chondroitin sulfate in a 6 months treatment plus 2 months observation in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Rheumatol*. 2010;29(6):659-670. doi: 10.1007/s10067-010-1384-8
 8. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Таскина ЕА, Чичасова НВ, Имамединова ГР, Шостак НА, и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):174-177. [Alekseeva LI, Sharapova EP, Taskina EA, Chichasova NV, Imametdinova GR, Shostak NA, et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom- and structure-modifying effect of alflutop in patients with knee osteoarthritis. Report 2: The assessment of the structure-modifying effect of the drug. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):174-177 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-174-177
 9. Шавловская ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ, Романов ИД. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):317-330. [Shavlovskaya OA, Gromova OA, Torshin IYu, Romanov ID. From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy. *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023;16(2):317-330 (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183
 10. Лила АМ, Ткачева ОН, Наумов АВ, Алексеева ЛИ, Кочиш АЮ, Котовская ЮВ, и др. Место и роль парентеральной формы хондроитина сульфата в терапии остеоартрита: мультидисциплинарный консенсус. *РМЖ*. 2021;6:68-74. [Lila AM, Tkacheva ON, Naumov AV, Alekseeva LI, Kochish AYU, Kotovskaya YUV, et al. Place and role of the parenteral form of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: Multidisciplinary consensus. *RMJ*. 2021;6:68-74 (In Russ.)].
 11. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T. Efficacy and safety of a single intraarticular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(8):642-649. doi: 10.1016/j.joca.2004.04.010
 12. Day R, Brooks P, Conaghan PG, Petersen M. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2004;31(4):775-782.
 13. Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиции доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):239-248. [Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):239-248 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-239-248
 14. Bennell KL, Hunter DJ, Paterson KL. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(5):24. doi: 10.1007/s11926-017-0652-x
 15. Pak J, Lee JH, Kartolo WA, Lee SH. Cartilage regeneration in human with adipose tissue-derived stem cells: Current status in clinical implications. *BioMed Res Int*. 2016;2016:4702674. doi: 10.1155/2016/4702674
 16. Billesberger LM, Fisher KM, Qadri YJ, Boortz-Marx RL. Procedural treatments for knee osteoarthritis: A review of current injectable therapies. *Pain Res Manag*. 2020;2020:3873098. doi: 10.1155/2020/3873098
 17. Новоселов КА, Корнилов НН, Куляба ТА. Повреждения и заболевания коленного сустава. *Корнилов НН. Травматология и ортопедия*. СПб.: Гиппократ; 2006:213-438. [Novoselov KA, Kornilov NN, Kulyaba TA. Injuries and diseases of the knee joint. *Kornilov NV. Traumatology and Orthopedics*. St. Petersburg: Gippokrat; 2006:213-438 (In Russ.)].
 18. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
 19. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ*. 2019;4(2):2-6. [Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ*. 2019;4:2-6 (In Russ.)].
 20. Преображенский ПМ, Филь АС, Корнилов НН, Пантелеев АН, Гуацаев МС, Каземирский АВ, и др. Эндопротезирование коленного сустава в клинической практике: анализ 36350 наблюдений из регистра НМИЦ ТО имени Р.Р. Вредена. *Травматология и ортопедия России*. 2023;29(3):73-85. [Preobrazhensky PM, Fil AS, Kornilov NN, Pantelev AN, Guatsaev MS, Kazemirsky AV, et al. Current state of knee arthroplasty in Russia: Analysis of 36,350 cases from the register of the Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2023;29(3):73-85 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-9349
 21. Божкова СА, Тихилов РМ, Андрияшкин ВВ, Ахтямов ИФ, Белов МВ, Дианов СВ, и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбозмимических осложнений в травматологии и ортопедии: методические рекомендации. *Травматология и ортопедия России*. 2022;28(3):136-166. [Bozhkova SA, Tikhilov RM, Andriyashkin VV, Akhtyamov IF, Belov MV, Dianov SV, et al. Prevention, diagnosis and treatment of thromboembolic complications in traumatology and orthopedics: Methodological guidelines. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2022;28(3):136-166 (In Russ.)]. doi: 10.17816/2311-2905-1993
 22. Hannon CP, Goodman SM, Austin MS, Yates A Jr, Guyatt G, Aggarwal VK, et al. 2023 American College of Rheumatology and American Association of Hip and Knee Surgeons clinical practice guideline for the optimal timing of elective hip or knee arthroplasty for patients with symptomatic moderate-to-severe osteoarthritis or advanced symptomatic osteonecrosis with secondary arthritis for whom nonoperative therapy is ineffective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(11):2227-2238. doi: 10.1002/acr.25175

23. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142
24. Gränicher P, Mulder L, Lenssen T, Scherr J, Swanenburg J, de Bie R. Prehabilitation improves knee functioning before and within the first year after total knee arthroplasty: A systematic review with meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2022;52(11):709-725. doi: 10.2519/jospt.2022.11160
25. Skou ST, Roos EM, Laursen MB, Rathleff MS, Arendt-Nielsen L, Rasmussen S, et al. Total knee replacement and non-surgical treatment of knee osteoarthritis: 2-year outcome from two parallel randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(9):1170-1180. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.014
26. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ, Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ, Алексеева ЛИ, и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология.* 2025;19(Прил 1):1-40. [Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, Nasonov EL, Drapkina OM, Alekseeva LI, et al. Expert consensus 2024: Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(S1):1-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40
27. Alkjaer T, Larsen PK, Pedersen G, Nielsen LH, Simonsen EB. Biomechanical analysis of rollator walking. *Biomed Eng Online.* 2006;5:2. doi: 10.1186/1475-925X-5-2
28. Mahoney J, Euhardy R, Carnes M. A comparison of a two-wheeled walker and a three-wheeled walker in a geriatric population. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40:208-212. doi: 10.1111/j.1532-5415.1992.tb02069.x
29. Habib G, Chernin M, Sakas F, Artul S, Jabbour A, Jabaly-Habib H. The impact of intra-articular depot betamethasone injection on insulin resistance among diabetic patients with osteoarthritis of the knee: A case-control study. *J Clin Rheumatol.* 2018;24(4):193-196. doi: 10.1097/RHU.0000000000000614
30. Lai Q, Cai K, Lin T, Zhou C, Chen Z, Zhang Q. Prior intra-articular corticosteroid injection within 3 months may increase the risk of deep infection in subsequent joint arthroplasty: A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2022;480(5):971-979. doi: 10.1097/CORR.0000000000002055
31. Pereira TV, Jüni P, Saadat P, Xing D, Yao L, Bobos P, et al. Viscosupplementation for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;378:e069722. doi: 10.1136/bmj-2022-069722
32. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180-191. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473
33. Wagner ER, Kamath AF, Fruth K, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of body mass index on reoperation and complications after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98:2052-2060. doi: 10.2106/JBJS.16.00093
34. Wagner ER, Kamath AF, Fruth KM, Harmsen WS, Berry DJ. Effect of body mass index on complications and reoperations after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2016;98:169-179. doi: 10.2106/JBJS.O.00430
35. Collins JE, Donnell-Fink LA, Yang HY, Usiskin IM, Lape EC, Wright J, et al. Effect of obesity on pain and functional recovery following total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(21):1812-1818. doi: 10.2106/JBJS.17.00022
36. Na A, Middleton A, Haas A, Graham JE, Ottenbacher KJ. Impact of diabetes on 90-day episodes of care after elective total joint arthroplasty among Medicare beneficiaries. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102:2157-2165. doi: 10.2106/JBJS.20.00203
37. Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, Martin CT, Noiseux NO, Callaghan JJ. The effect of smoking on short-term complications following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(13):1049-1058. doi: 10.2106/JBJS.N.01016
38. Tischler EH, Matsen KO L, Chen AF, Maltenfort MG, Schroeder J, Austin MS. Smoking increases the rate of reoperation for infection within 90 days after primary total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99(4):295-304. doi: 10.2106/JBJS.16.00311
39. Tibbo ME, Chalmers BP, Berry DJ, Pagnano MW, Lewallen DG, Abdel MP. Primary total knee arthroplasty in patients with neuropathic (Charcot) arthropathy: Contemporary results. *J Arthroplasty.* 2018;33(9):2815-2820. doi: 10.1016/j.arth.2018.04.003
40. Riddle DL, Perera RA, Jiranek WA, Dumenci L. Using surgical appropriateness criteria to examine outcomes of total knee arthroplasty in a United States sample. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67:349-357. doi: 10.1002/acr.22428
41. Ghomrawi HMK, Mushlin AI, Kang R, Banerjee S, Singh JA, Sharma L, et al. Examining timeliness of total knee replacement among patients with knee osteoarthritis in the U.S.: Results from the OAI and MOST longitudinal cohorts. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(6):468-476. doi: 10.2106/JBJS.19.00432
42. Turkiewicz A, Kiadaliri AA, Englund M. Cause-specific mortality in osteoarthritis of peripheral joints. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27:848-854. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.793
43. Grace TR, Eralp I, Khan IA, Goh GS, Siqueira MB, Austin MS. Are patients with end-stage arthritis willing to delay arthroplasty for payer-mandated physical therapy? *J Arthroplasty.* 2022;37(6S):S27-S31. doi: 10.1016/j.arth.2021.11.034
44. Wang AY, Wong MS, Humbyrd CJ. Eligibility criteria for lower extremity joint replacement may worsen racial and socioeconomic disparities. *Clin Orthop Relat Res.* 2018;476:2301-2308. doi: 10.1097/CORR.0000000000000511
45. Dlott CC, Metcalfe T, Jain S, Bahel A, Donnelley CA, Wiznia DH. Preoperative risk management programs at the top 50 orthopaedic institutions frequently enforce strict cutoffs for BMI and hemoglobin A1c which may limit access to total joint arthroplasty and provide limited resources for smoking cessation and dental care. *Clin Orthop Relat Res.* 2023;481(1):39-47. doi: 10.1097/CORR.0000000000002315
46. Cleveland Clinic OME Arthroplasty Group; Arnold N, Anis H, Barsoum WK, Bloomfield MR, Brooks PJ, et al. Preoperative cutoff values for body mass index deny patients clinically significant improvements in patient-reported outcomes after total hip arthroplasty. *Bone Joint J.* 2020;102-B(6):683-692. doi: 10.1302/0301-620X.102B6.BJJ-2019-1644.R1
47. Carender CN, DeMik DE, Elkins JM, Brown TS, Bedard NA. Are body mass index cutoffs screening racial, ethnic, and gender disparities in eligibility for primary total hip and knee arthroplasty? *J Arthroplasty.* 2022;37:1009-1016. doi: 10.1016/j.arth.2022.02.013
48. DeMik DE, Kohler JG, Carender CN, Glass NA, Brown TS, Bedard NA. What is the impact of body mass index cutoffs on total hip arthroplasty complications? *J Arthroplasty.* 2022;37(7):1320-1325. e1. doi: 10.1016/j.arth.2022.03.004
49. Roth A, Anis HK, Emara AK, Klika AK, Barsoum WK, Bloomfield MR, et al.; Cleveland Clinic OME Arthroplasty Group. The potential effects of imposing a body mass index threshold on patient-reported outcomes after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2021;36(7S):S198-S208. doi: 10.1016/j.arth.2020.08.060

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

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

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

Ретроперитонеальный фиброз: современный взгляд на старую патологию или когда вопросов больше, чем ответов

А.С. Веретенников, А.В. Торгашина

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: Веретенников Алексей Сергеевич,
averetennikov03@gmail.com
Контакты: Aleksei Veretennikov,
averetennikov03@gmail.com

Поступила 27.11.2025

Принята 11.03.2026

Ретроперитонеальный фиброз, или болезнь Ормонда, — редкое хроническое заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся прогрессирующим разрастанием неопухолевой фиброзно-воспалительной ткани в забрюшинном пространстве с типичной ее локализацией в инфраренальном отделе аорты с переходом на подвздошные сосуды и вовлечением в патологический процесс мочеточников и других органов забрюшинного пространства. Заболевание нередко протекает с развитием острого мочевого блока, что в ряде случаев связано с поздней диагностикой ввиду низкой осведомленности специалистов. Настоящий обзор посвящен описанию клинических особенностей, эпидемиологии и патогенеза заболевания. Рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению, приведены актуальные данные литературы. Работа носит описательный характер и служит обзором существующих знаний в данной области.

Ключевые слова: ретроперитонеальный фиброз, болезнь Ормонда, IgG4-связанное заболевание

Для цитирования: Веретенников АС, Торгашина АВ. Ретроперитонеальный фиброз: современный взгляд на старую патологию или когда вопросов больше, чем ответов. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):133–140.

RETROPERITONEAL FIBROSIS: A CONTEMPORARY PERSPECTIVE ON AN OLD DISEASE, OR WHEN THERE ARE MORE QUESTIONS THAN ANSWERS

Aleksei S. Veretennikov, Anna V. Torgashina

Retroperitoneal fibrosis, also known as Ormond's disease, is a rare chronic disorder of unknown etiology characterized by progressive proliferation of non-neoplastic fibro-inflammatory tissue in the retroperitoneal space. The fibrotic mass typically localizes around the infrarenal segment of the aorta, extending to the iliac vessels and involving the ureters and other retroperitoneal organs. The disease often presents with acute urinary obstruction, which is frequently associated with delayed diagnosis due to low awareness among clinicians. This review focuses on describing the clinical features, epidemiology, and pathogenesis of the disease. Current approaches to diagnosis and treatment are discussed, along with a summary of literature. The article is descriptive in nature and aims to provide a comprehensive overview of existing knowledge in this field.

Key words: retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease, IgG4-related disease

For citation: Veretennikov AS, Torgashina AV. Retroperitoneal fibrosis: A contemporary perspective on an old disease, or when there are more questions than answers. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):133–140 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-133-140

Введение

Ретроперитонеальный фиброз (РПФ; позадибрюшинный фиброз, примочеточниковый фиброз, позадибрюшинная гранулема, болезнь Ормонда) — редкое хроническое заболевание неустановленной этиологии, характеризующееся прогрессирующим разрастанием неопухолевой фиброзно-воспалительной ткани в забрюшинном пространстве с типичной ее локализацией в инфраренальном отделе аорты с переходом на подвздошные сосуды и вовлечением в патологический процесс мочеточников и других органов забрюшинного пространства. Первое известное упоминание распространенного фиброза забрюшинного пространства связано с именем французского уролога J. Albarran (1905). Им был описан «периуретерит с задержкой мочи» в исходе забрюшинного фиброза. Однако первое подробное описание РПФ было представлено в 1948 г. J.K. Ormond, чье имя заболевание впоследствии и получило [1]. Выделение иммуноглобулин G4-связанного заболевания (IgG4-C3) как отдельной нозоло-

гии в начале 2000-х гг. стало дополнительным витком в изучении забрюшинного фиброза [2, 3]. В 2011 г. Н. Umetahara и соавт. [4], а в 2019 г. — Американская коллегия ревматологов/Европейский альянс ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) [5] предложили классификационные критерии IgG4-C3, куда в числе характерных проявлений вошло поражение забрюшинного пространства. Впоследствии было установлено, что с IgG4-C3 ассоциировано от 35 до 60% случаев РПФ [6–8].

В настоящее время выделяют идиопатический (первичный) и вторичный РПФ. Следует отметить, что традиционно под идиопатическим РПФ понимают фиброзно-воспалительные изменения нерасширенной аорты, в связи с чем его относят к спектру хронического периаортита. Аневризматические формы хронического периаортита — воспалительная аневризма брюшной аорты и перианевризматический фиброз — хотя и рассматриваются

Таблица 1. Причины вторичного ретроперитонеального фиброза

Причины	Примеры
Лекарства [10], радиотерапия [11]	Алкалоиды спорыньи, леводопа, бета-блокаторы, гидралазин, ингибиторы фактора некроза опухоли и др.
Инфекции	Туберкулез [12], шистосомоз [13], цистицеркоз [14], анаэробы [15], стафилококк [16], вирусы [17] и др.
Опухоли [18]	Лимфомы, саркомы, карциномы ободочной/прямой кишки и др.
Другие заболевания	Саркоидоз [19], болезнь Эрдгейма – Честера [20] и др.
Забрюшинные кровотечения, хирургические вмешательства [21]	

некоторыми исследователями как самостоятельные заболевания, во многих аспектах схожи с РПФ, причем каждая из форм может быть проявлением IgG4-C3 [9]. Варианты с локализацией фиброза без вовлечения клетчатки около аорты или подвздошных артерий являются нетипичными и требуют особого внимания и тщательного дифференциального диагноза.

Вторичный РПФ может быть вызван множеством причин, среди которых опухоли, лекарства, инфекции, другие заболевания. Основные причины вторичного РПФ приведены в таблице 1.

Идиопатический РПФ является орфанным заболеванием с распространенностью до 1,4 на 100 тыс. с пиком среди мужского населения в возрасте 40–60 лет. Установлено, что асбестоз и табакокурение ассоциированы с четырехкратным увеличением риска РПФ [22, 23], тогда как сочетание этих факторов увеличивает вероятность заболевания в 8–12 раз [23]. К тому же установлено, что РПФ часто сочетается с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом [8]. В дальнейшем речь будет идти об идиопатическом РПФ и его фенотипах – IgG4-связанном (IgG4-РПФ) и не связанном (не-IgG4-РПФ).

Патогенез ретроперитонеального фиброза

РПФ рассматривается как заболевание, возникающее под воздействием различных факторов, среди которых выделяют генетические компоненты (ассоциация с HLA-DRB103 и полиморфизм CCR5Δ32), способствующие смещению иммунного ответа к Th2-типу (T helper 2, Т-хелперы 2-го типа) [1, 8, 18, 24]. Ведущие патогенетические гипотезы РПФ включают иммунные механизмы, связанные либо с презентацией липидных продуктов атеросклеротически измененной аорты лимфоцитам адвентиции, либо с развитием воспаления непосредственно в адвентиции с формированием лимфоидных фолликулов и васкулитом vasa vasorum. В обоих вариантах центральную роль играет презентация неизвестного антигена – вероятно, цероидного белка – CD4⁺ Т-лимфоцитам, что вкупе с генетической предрасположенностью обуславливает синтез Th2-цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 4, ИЛ-10, ИЛ-13, впоследствии стимулируя активацию и дифференцировку В-клеток в IgG4-позитивные плазмциты [25–28]. В-клеточная активация во многом определяется действием таких цитокинов, как ИЛ-6, интерферон гамма (ИФН-γ) и трансформирующий фактор роста бета (ТФР-β), что подтверждается их наличием в биоптатах наряду с другими провоспалительными медиаторами (ИЛ-1α, ИЛ-2), что может свидетельствовать о преобладании Th2-ответа в пораженной ткани [26]. Успех иммуносупрессивной терапии является дополнительным подтверждением иммунного патогенеза. Описанные иммунные сдвиги характерны

как для IgG4-ассоциированной формы РПФ, так и для не-IgG4-варианта.

Развитие фиброза при IgG4-C3 – результат сложного взаимодействия активированных В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Элементом такого взаимодействия является олигоклональная экспансия аутореактивных В-лимфоцитов в герминативных центрах с участием фолликулярных Т-хелперов и дендритных клеток. Предполагается, что переключение класса плазмцитов в IgG4-секретирующие происходит под воздействием ИЛ-10, ИЛ-4, фактора активации В-лимфоцитов (BAFF, B cell activating factor); активированные В-клетки мигрируют в пораженные ткани, инициируя дифференцировку и активацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, включая CD4⁺-цитотоксические клетки, индуцирующие апоптоз клеток инфильтрата и активацию фибробластов через ТФР-β, ИЛ-1β и ИФН-γ. Макрофаги очищают апоптотические тельца и высвобождают профибротические медиаторы. В-клетки и плазмобласты посредством различных цитокинов также стимулируют активность фибробластов, а плазмциты вырабатывают IgG1, IgG4 и у некоторых пациентов – IgE. Роль IgG4 же в патологическом процессе достоверно не установлена, однако предполагается, что повышение его уровня происходит в ответ на воспаление и оказывает контррегуляторный эффект [20].

К тому же перечисленные клетки экспрессируют рецептор ST2 к ИЛ-33, который секретируется при повреждении клеток и усиливает продукцию ИЛ-13, поддерживая Th2-ассоциированный фиброз. ИЛ-33, вырабатываемый различными клетками воспалительного очага, может быть ключевым регулятором фиброза, действуя на Th2-лимфоциты, тучные, базофильные, эозинофильные клетки и регулируя их секреторную активность. Вместе с тем роль оси ИЛ-33/ST2 в развитии IgG4-C3 требует дополнительного изучения, поскольку часть эффектов ИЛ-33 может реализовываться и вне Th2-пути, включая Th1 и Treg (регуляторные Т-лимфоциты) [29].

Диагностика ретроперитонеального фиброза

Клиническая картина

Клинические проявления РПФ неспецифичны, в связи с чем постановка верного диагноза часто несвоевременна.

Наиболее характерным симптомом (более чем в 90% случаев) для пациентов с РПФ является боль в пояснице или животе [8, 30–32]. Обычно боль тупая, плохо локализованная, не зависящая от физической активности или положения тела, иногда с ночными обострениями. Описывается иррадиация в паховую область, а также нередко наблюдается боль в яичках, что может напоминать боль при почечной колике [33, 34]. Считается, что боль при РПФ связана с локальным сдавливанием

нервных стволов фиброзной массой [28]. Нередко отмечаются конституциональные проявления, включая недомогание, анорексию, потерю веса, субфебрилитет, тошноту, рвоту [8, 30, 31, 33, 35]. У некоторых пациентов наблюдаются отеки нижних конечностей, которые обычно вызваны сдавлением крупных вен (обычно нижней поллой и общих подвздошных) или лимфатических сосудов [30, 31, 33]. Помимо отеков нижних конечностей, у некоторых пациентов с компрессией вен могут развиваться тромбозы, а также тромбозы глубоких вен. В большинстве случаев сдавление сосудов — это постепенный процесс, сопровождающийся развитием коллатерального кровообращения [36]. Около 30–50% мужчин с РПФ, вероятно, вследствие сдавления вен яичек страдают от варикоцеле или гидроцеле, в ряде случаев отмечается эректильная и эякуляторная дисфункция [31, 33, 37, 38].

Сдавление мочеточников фиброзно-воспалительной тканью приводит к мочевому блоку, гидронефрозу и, как следствие, к острому почечному повреждению (ОПП) — пациенты могут предъявлять жалобы на олигурию, отеки почечного характера [8, 37, 39]. В тяжелых случаях могут наблюдаться симптомы уремии, включая спутанность сознания вплоть до комы, а также судороги [40]. Помимо ОПП, длительный мочевой блок без лечения может приводить к атрофии паренхимы почки и впоследствии — к нефросклерозу [31, 37]. Учитывая высокую частоту развития мочевой инфекции, у пациентов с РПФ могут обнаруживаться явления дизурии, изменения в общем анализе мочи включают лейкоцитурию и бактериурию. У 33% больных обнаруживается впервые возникшая артериальная гипертензия (вероятно, вследствие почечных причин) [33].

Менее характерны для РПФ симптомы компрессии артерий. При нарушении кровообращения в артериях, участвующих в кровоснабжении нижних конечностей, может возникать перемежающаяся хромота [31, 37]. При компрессии брыжеечных артерий вследствие мезентериальной ишемии возникает боль, с большей вероятностью локализованная в околопупочной области [37, 41]. Хотя характерная локализация фиброза — инфраренальный отдел аорты, в некоторых случаях фиброз распространяется и на более высокие сегменты. Так, вовлечение в зону фиброза грудного отдела аорты может приводить к осиплости и сухому кашлю, вызванному сдавлением близко расположенного возвратного гортанного нерва, а поражение подпочечных артерий сопровождается симптомами ишемии верхних конечностей [42].

Клинические проявления IgG4-связанного и IgG4-не связанного РПФ существенно не различаются. Примечательно, однако, что, по данным K. Wang и соавт. [8], при не-IgG4-РПФ боль в нижней части спины встречается статистически значимо чаще. Кроме того, для пациентов с IgG4-связанной формой заболевания более характерно поражение других органов-мишеней IgG4-C3.

Лабораторные методы диагностики

Специфических лабораторных маркеров РПФ на сегодняшний день не выявлено. Наибольшее диагностическое значение имеет определение признаков почечной дисфункции — повышение концентрации креатинина и азота мочевины крови, которое в большинстве случаев отражает наличие мочеточниковой обструкции.

Для уточнения этиологии заболевания, оценки активности воспаления и мониторинга эффективности тера-

пии рекомендуется проведение комплексного лабораторного обследования. У большинства пациентов на момент постановки диагноза выявляются повышенные значения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ), что отражает активность воспалительного процесса [8, 30, 31, 33, 35]. Некоторые исследования указывают на ассоциацию повышенного исходного уровня СРБ с более благоприятным терапевтическим ответом, однако данные противоречивы [43, 44]. Корреляции исходных уровней острофазовых показателей с риском рецидива не было обнаружено, при этом большее их повышение характерно для осложненного течения РПФ [39]. Медианы уровня СРБ и СОЭ в крупных когортах пациентов с РПФ не превышали 26 мг/л и 45 мм/ч соответственно [8, 30, 31, 33, 35]. Более высокие уровни СРБ и СОЭ позволяют заподозрить инфекционные осложнения или свидетельствуют в пользу альтернативного диагноза. При сравнении IgG4-связанной и не связанной формы более высокий уровень острофазовых показателей выявлен при IgG4-РПФ [30].

Сывороточные уровни иммуноглобулинов, прежде всего IgG4 и IgE, могут иметь диагностическую значимость. Повышение концентрации IgG4 характерно для IgG4-связанного варианта заболевания, однако встречается и при других воспалительных и пролиферативных состояниях, что ограничивает специфичность параметра [45]. Тем не менее, повышение уровня IgG4 в сочетании с типичной картиной, выявляющейся при компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяет предполагать IgG4-РПФ даже при отсутствии гистологического подтверждения [46], при этом большее содержание сывороточного IgG4 увеличивает вероятность диагноза [5]. Сывороточный IgG4 имеет прогностическую ценность — в исследовании Z.S. Wallace и соавт. [47] повышение уровня IgG4 являлось предиктором рецидива IgG4-C3. Гипокомплементемия является частым проявлением IgG4-C3 с мультиорганным, системным течением или IgG4-связанного поражения почек [5, 30].

Типичными лабораторными изменениями также являются нормоцитарная анемия [35], обусловленная хроническим воспалением или почечной недостаточностью, а в ряде случаев (чаще при IgG4-РПФ) — эозинофилия [8, 30]. У 25–60% пациентов исходно выявляются антинуклеарные антитела, которые могут рассматриваться как предиктор рецидивирующего течения заболевания [28, 33, 48, 49].

Не следует забывать, что при РПФ (скорее, при IgG4-РПФ) встречаются лабораторные признаки В-клеточной гиперактивации — повышение уровня общего белка, IgG, гаммаглобулинемия, чаще поликлональная (моноклональная секрета подозрительна в пользу IgG4-секретирующей лимфомы и других лимфопролиферативных заболеваний) [50].

Проведение общего анализа мочи имеет значение для выявления лейкоцитурии, бактериурии и других признаков инфекционных осложнений, хотя у пациентов с предшествующими вмешательствами на мочеточниках подобные изменения мочевого осадка являются характерным явлением [9].

Инструментальные методы диагностики

Пациенты с подозрением на РПФ подлежат комплексному инструментальному обследованию для подтверждения диагноза и определения степени поражения.

На ранних этапах заболевания ультразвуковое исследование (УЗИ) почек используется при оценке функции почек или при наличии боли, позволяя выявить гидронефроз с признаками вовлечения почечных сосудов [51]. У 8–30% пациентов к моменту постановки диагноза определяется односторонняя или двусторонняя атрофия почечной паренхимы, обусловленная обструкцией мочеточников или ишемией вследствие компрессии почечной артерии [52].

Ключевую роль в диагностике РПФ играет КТ с внутривенным контрастированием или МРТ, результаты которых оцениваются в совокупности с клинической картиной. Контрастная КТ позволяет установить распространение фиброза, наличие гидронефроза, лимфаденопатии и степень вовлечения сосудов. При этом КТ без использования контраста является малоинформативной, так как не позволяет четко отграничить зону фиброза от сосудов. Типичная КТ-картина при идиопатическом РПФ включает плотную однородную массу, окружающую аорту и часто — нижнюю полую вену, сопровождающуюся медиальным отклонением мочеточников и редко выходящую за границы поясничных мышц [37]. Типичная КТ-картина РПФ представлена на рисунке 1. К редким локализациям относят пресакральную, перипанкреатическую и тазовую формы.

МРТ сопоставима по диагностической точности с КТ и предпочтительна при непереносимости йодсодержащих контрастов или сниженной функции почек. Она позволяет оценить активность воспалительного процесса по интенсивности сигнала на T2, что важно для различения активных и фиброзных стадий заболевания. Дифференциальная диагностика с опухолью основывается на характеристиках контрастирования, локализации и форме образования [53]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой представляет собой перспективный метод оценки эффективности иммуносупрессивной терапии, поскольку позволяет не только определить размеры патологического образования, но и косвенно оценить его воспалительную активность [54–58]. Кроме того, ПЭТ/КТ обладает прогностическим потенциалом: согласно данным

исследований, исходно высокая метаболическая активность коррелирует с более выраженным ответом на терапию, тогда как сохраняющаяся активность после лечения связана с повышенным риском рецидива [55]. Все это, по нашему мнению, делает ПЭТ/КТ (с внутривенным контрастированием) предпочтительным методом инструментальной диагностики РПФ. Повторное томографическое исследование рекомендуется через 4–6 месяцев для оценки динамики размеров образования.

Исторически экскреторная урография (внутривенная урография) являлась одним из основных методов визуализации при подозрении на РПФ и позволяла обнаруживать характерные изменения, такие как медиальное смещение мочеточников, отек и обструкцию с гидронефрозом и гидроуретером, чаще двусторонними. Триада этих урографических признаков считается классической для РПФ, однако чувствительность и специфичность метода ограничены, поскольку медиальное смещение мочеточников может встречаться и у здоровых лиц [59]. Кроме того, экскреторная урография позволяет визуализировать лишь мочевыделительную систему, что также ограничивает диагностическую ценность метода. В связи с риском нефропатии внутривенная урография требует осторожности у пациентов с нарушенной функцией почек и должна сопровождаться тщательной гидратацией. Ретроградная пиелография и уретероскопия выполняются редко: при наличии противопоказаний к внутривенному контрастированию или при недоступности других методов.

Важнейшим методом диагностики РПФ является биопсия с иммуногистохимическим исследованием. Трепанобиопсия образования проводится под контролем КТ или УЗИ, а при хирургических вмешательствах — интраоперационно. Однако ввиду сложности выполнения и плотного прилегания фиброзной ткани к стенке крупных сосудов выполнение биопсии не является рутинным и применяется обычно при нетипичной, в т. ч. перинефральной, локализации, признаках злокачественного или инфекционного поражения, выраженной лимфаденопатии или ограниченном опыте диагностики в клинике [37].

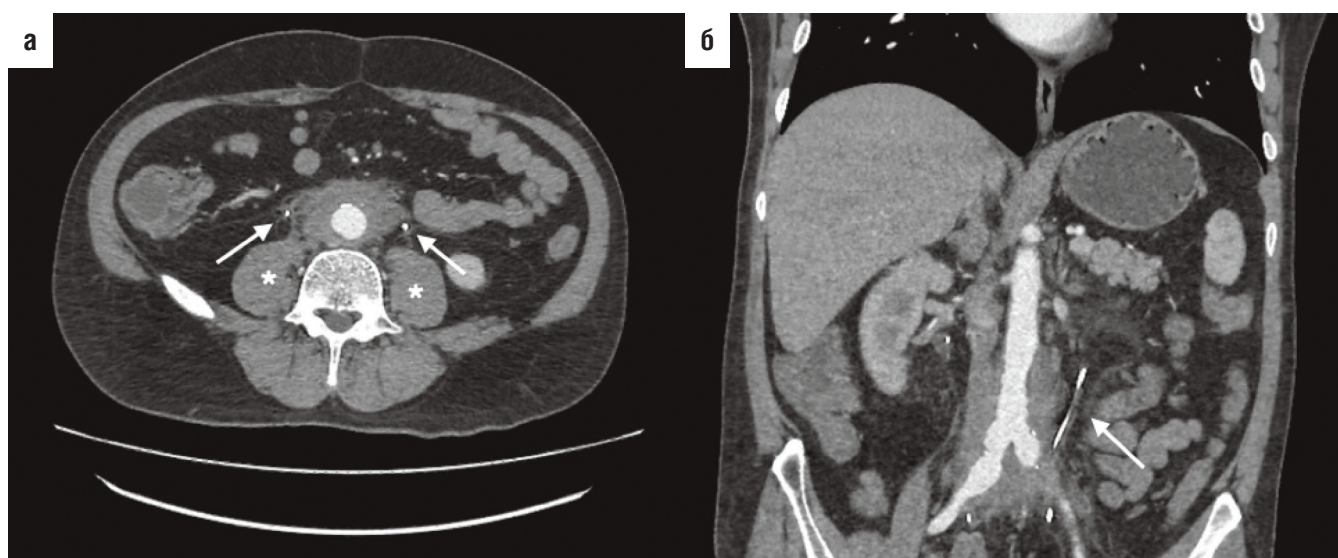


Рис. 1. Типичная компьютерно-томографическая картина ретроперитонеального фиброза. На аксиальном (а) и фронтальном (б) снимках (артериальная фаза) обращает на себя внимание образование мягкой плотности, муфтообразно охватывающее инфраренальный отдел аорты и переходящее на подвздошные артерии. Стрелками отмечены мочеточники, интимно прилежащие к зоне фиброза. Нижняя полая вена в зоне фиброза визуализируется плохо. Образование не распространяется за границы подвздошных мышц (отмечены *)

Морфологически РПФ представляет собой плотный коллагеновый матрикс с лимфоплазмочитарным инфильтратом, содержащим Т- и В-лимфоциты, макрофаги и эозинофилы. Для IgG4-ассоциированного варианта характерно наличие более 40% IgG4-положительных плазматических клеток, муароподобный («storiform») фиброз и облитерирующий флебит, в ряде случаев отмечается эозинофильная инфильтрация [37, 60]. При не-IgG4-РПФ фиброз чаще описывается как хаотичный, иногда ламеллярный, инфильтрат обычно более скудный, присутствие IgG4⁺-плазмочитов в инфильтрате не характерно, а облитерирующий флебит встречается статистически значительно реже, однако данные литературы противоречивы [61, 62]. При вторичном РПФ морфологическая картина определяется первичным заболеванием: опухолевой инфильтрацией, наличием пенистых CD68KPI⁺CD1a-гистиоцитов при болезни Эрджейма — Честера или гранулематозным воспалением при туберкулезе или саркоидозе [20].

Хотя рутинно в клинической практике РПФ диагностируется по совокупности типичных клинических, инструментальных и иногда патоморфологических признаков, для диагностики IgG4-РПФ могут быть использованы существующие критерии для IgG4-C3: универсальные диагностические критерии Н. Umehara и соавт. 2011 г. и их пересмотр от 2020 г. (не валидированы), а также классификационные критерии EULAR 2019 г. (чувствительность — 82–85,5%, специфичность — 97,8–99,2%) [5]. Разработаны также органоспецифические критерии для IgG4-связанного сердечно-сосудистого/ретроперитонеального заболевания (чувствительность — 68,4%, специфичность — 97,4% у оригинальных критериев 2018 г.; у обновленных критериев от 2023 г. — 77,2% и 94,7% соответственно) [60]. Сниженные параметры чувствительности органоспецифических критериев, вероятно, могут быть связаны с особенностями фибротического фенотипа IgG4-C3, к которому и относится РПФ: принято считать, что у пациентов с IgG4-РПФ чаще встречается лишь небольшое повышение или нормальный уровень IgG4 сыворотки, а поражение обычно моноорганное [63]. Следует также отметить, что для достоверного диагноза часто необходима биопсия пораженного органа, что в условиях реальной клинической практики едва ли выполнимо. Критерии для не-IgG4-РПФ в настоящий момент не разработаны.

Лечение ретроперитонеального фиброза

В настоящий момент общепризнанных стандартов лечения РПФ не существует. Лечение обычно сочетает хирургические и консервативные методы. Хирургическому вмешательству подлежат пациенты с тяжелыми осложнениями со стороны мочевыводящих путей или сосудов. Наиболее часто с целью коррекции острого мочевого блока для хирургического лечения РПФ применяются стентирование мочеточников, чрескожная нефростомия, в более редких случаях прибегают к хирургическому высвобождению мочеточников от фиброзной массы — уретеролизу, однако применение этого метода ограничено в силу высокой инвазивности и доступности менее радикальных методик [9, 64].

Целями медикаментозной терапии являются разрешение клинических проявлений РПФ, нормализация лабораторных показателей, уменьшение и стабилизация фиброзной массы, достижение безрецидивного восста-

новления уродинамики после освобождения от стентов или закрытия нефростом.

Основным методом лечения РПФ уже несколько десятилетий является применение средних или высоких доз пероральных глюкокортикоидов (ГК), которые в режиме монотерапии эффективны у большинства пациентов с частотой ответа от 75% до 90% в зависимости от дозы и продолжительности терапии. Длительность терапии обычно составляет 3–8 месяцев [34, 65–70]. Однако следует отметить, что данные о применении ГК при РПФ представлены в основном небольшими когортными исследованиями и описаниями случаев. К тому же, учитывая характеристику популяции пациентов с РПФ, применение ГК у таких больных ограничено ввиду повышенного риска нежелательных явлений. Синтетические базисные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве стероид-сберегающей терапии. В исследованиях с применением метотрексата, микофенолата мофетила, циклофосфида в сочетании с более низкими дозами ГК были отмечены эквивалентные по эффективности результаты терапии, однако отмена ГК сопряжена с высоким риском рецидивов, что ограничивает использование этих препаратов в режиме монотерапии [32, 71–78]. Альтернативным методом терапии является применение анти-В-клеточных препаратов. Ритуксимаб, моноклональное химерное антитело к CD20, может быть рассмотрен как эффективная альтернатива у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания или с противопоказаниями к стандартным дозам ГК [79–83]. Потенциально перспективным является применение других таргетных препаратов, таких как ингибиторы ИЛ-6, ингибиторы Янус-киназы и др., однако доказательная база по этим препаратам крайне скудна [84–86].

Указанные средства могут применяться как для не-IgG4-РПФ, так и для IgG4-связанного варианта заболевания. Важно помнить, что все перечисленные выше препараты используются в терапии РПФ off-label. Для лечения IgG4-C3 Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, Food and Drug Administration) в апреле 2025 г. одобрило применение инебилизумаба, препарата, представляющего собой гуманизированные моноклональные антитела к CD19 В-лимфоцитов [87]. В настоящее время инебилизумаб не зарегистрирован в Российской Федерации.

Целесообразность и длительность поддерживающей терапии РПФ остается предметом дискуссий. Как отражено в международном консенсусном руководстве по IgG4-C3, в качестве поддерживающей терапии могут выступать низкие дозы ГК, однако данные о необходимости длительности такого лечения отсутствуют [62]. Приоритетным вариантом для поддерживающего лечения может служить анти-В-клеточная терапия, учитывая опыт применения монотерапии ритуксимабом, а также более высокую безопасность препарата в сравнении с ГК. В странах Азии врачи часто предпочитают продолжать прием низких доз ГК (обычно от 2,5 до 10 мг/сут.) в течение трех лет [88]. Европейские ученые рассматривают возможность применения поддерживающей терапии только у пациентов с осложненным течением или плохими прогностическими факторами заболевания (например, мультиорганное поражение) [62]. В России в качестве поддерживающей терапии широко используется ритуксимаб в сочетании с низкими дозами ГК или без них.

Выводы

Таким образом, РПФ является редким заболеванием с осложненным течением более чем у половины больных: в ряде случаев диагноз выявляется уже на этапе острого мочевого блока, что часто требует немедленного хирургического разрешения. Это обусловлено, вероятнее всего, неспецифической клинической картиной, а также редкостью заболевания. В настоящий момент имеющиеся диагностические и классификационные критерии IgG4-РПФ обладают недостаточной чувствительностью, что не позволяет выявить все случаи заболевания, а критерии для не-IgG4-РПФ и вовсе не разработаны. ГК, которые используются в качестве терапии первой линии, эффективны у подавляющего большинства пациентов, однако ассоциированы с высоким риском развития нежелательных явлений и обострения существующей коморбидной патологии. Применение базисных противовоспалительных препаратов, например, метотрексата или микофенолата мофетила, может быть оправдано в качестве стероид-сберегающей терапии, однако убедительных данных об их эффективности в режиме монотерапии нет. Многолетний мировой опыт применения ритуксимаба не нашел отражения в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях, хотя отдельные работы свидетельствуют о его эффективности в том числе и в виде монотерапии. Другой анти-В-клеточный препарат, инебилиумаб, был одобрен FDA для лечения IgG4-СЗ, однако перспективы его использования

у больных с не-IgG4-РПФ на сегодняшний день остаются весьма туманными. Остается нерешенным и вопрос о длительности терапии РПФ и возможности восстановления проходимости мочеточников при использовании медикаментозной терапии.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы № 125020501434-1.

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Веретенников А.С., Торгашина А.В.

Интерпретация результатов: Веретенников А.С.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Веретенников А.С.

Критический обзор и редактирование: Торгашина А.В.

Общее руководство: Торгашина А.В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59(6):1072-1079. doi: 10.1016/S0022-5347(17)69482-5
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002;359(9315):1403-1404. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08359-9
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):7-19. doi: 10.1002/art.41120
- Maritati F, Rocco R, Accorsi Buttini E, Marvisi C, Nicastro M, Urban ML, et al. Clinical and prognostic significance of serum IgG4 in chronic periaortitis. An analysis of 113 patients. *Front Immunol*. 2019;10:693. doi: 10.3389/fimmu.2019.00693
- Rossi GM, Rocco R, Accorsi Buttini E, Marvisi C, Vaglio A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis and its overlap with IgG4-related disease. *Intern Emerg Med*. 2017;12(3):287-299. doi: 10.1007/s11739-016-1599-z
- Wang K, Wang Z, Zeng Q, Zhu L, Gao J, Wang Z, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. *PLoS One*. 2021;16(2):e0245601. doi: 10.1371/journal.pone.0245601
- Tanaka T, Masumori N. Current approach to diagnosis and management of retroperitoneal fibrosis. *Int J Urol*. 2020;27(5):387-394. doi: 10.1111/iju.14218
- Alberti C. Drug-induced retroperitoneal fibrosis: Short aetiopathogenetic note, from the past times of ergot-derivatives large use to currently applied bio-pharmacology. *G Chir*. 2015;36(4):187-191. doi: 10.11138/gchir/2015.36.4.187
- Shebani MAA, Ikdees AA, Alazeebi SY, Nagib E, Alagha HMK. A multifactorial case of retroperitoneal fibrosis in a post-radiation bladder cancer patient: Diagnostic and therapeutic challenges. *Cureus*. 2025;17(8):e89976. doi: 10.7759/cureus.89976
- Wang J, Hu S, Zhang P, Wu H. Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with a rare case of multifocal tuberculosis. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8S):S652-S653. doi: 10.1097/RHU.0000000000001646
- Rollino C, Guzman H, Beltrame G, Ferro M, Quattrocchio G, Bellis D, et al. Retroperitoneal fibrosis and schistosomiasis: A causal relationship? *Eur J Intern Med*. 2008;19(4):297-299. doi: 10.1016/j.ejim.2007.06.021
- Zhang L, Zhan S. Encased by infection: A rare case of retroperitoneal fibrosis induced by disseminated cysticercosis. *Case Rep Infect Dis*. 2025;2025:6221398. doi: 10.1155/crdi/6221398
- Salliot C, Lavie F, Azria A, Clerc D, Miquel A, Mariette X. Retroperitoneal fibrosis secondary to spondylodiscitis after infection with Prevotella. *J Rheumatol*. 2005;32(5):957-958.
- Yague M, Temprano I, Losa J, De Benito L, De La Cruz R, Cheyne N, et al. *Staphylococcus aureus* aortitis and retroperitoneal fibrosis: A case report and literature review. *IDCases*. 2016;5:60-62. doi: 10.1016/j.idcr.2016.07.010
- Rodríguez-Hernández MJ, Viciano P, Cordero E, López-Cortés LF, Pachón J. Retroperitoneal fibrosis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med*. 1998;158(3):301-302. doi: 10.1001/archinte.158.3.301
- Lee SJ, Eun JS, Kim MJ, Song YW, Kang YM. Association of retroperitoneal fibrosis with malignancy and its outcomes. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):249. doi: 10.1186/s13075-021-02627-3
- Gil A, Ofer Y, Yigla M, Goralnik L, Meretyk S, Assady S. Obstructive uropathy caused by retroperitoneal fibrosis presents as a late manifestation of sarcoidosis. *Ren Fail*. 2010;32(9):1118-1120. doi: 10.3109/0886022X.2010.510612
- Peyronel F, Della-Torre E, Maritati F, Urban ML, Bajema I, Schleinitz N, et al. IgG4-related disease and other

- fibro-inflammatory conditions. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(5):275–290. doi: 10.1038/s41584-025-01240-x
21. Katz R, Golijanin D, Pode D, Shapiro A. Primary and postoperative retroperitoneal fibrosis-experience with 18 cases. *Urology*. 2002;60(5):780–783. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01910-6
 22. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2004;363(9419):1422–1426. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16100-X
 23. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, Palmisano A, De Palma G, Galletti E, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: A case-control study. *Ann Intern Med*. 2014;161(3):181–188. doi: 10.7326/M13-2648
 24. Boiardi L, Vaglio A, Nicoli D, Farnetti E, Palmisano A, Pipitone N, et al. CC chemokine receptor 5 polymorphism in chronic periaortitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(6):1025–1032. doi: 10.1093/rheumatology/keq416
 25. Pipitone N, Vaglio A, Salvarani C. Retroperitoneal fibrosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(4):439–448. doi: 10.1016/j.berh.2012.07.004
 26. Ramshaw AL, Roskell DE, Parums DV. Cytokine gene expression in aortic adventitial inflammation associated with advanced atherosclerosis (chronic periaortitis). *J Clin Pathol*. 1994;47(8):721–727. doi: 10.1136/jcp.47.8.721
 27. Urban ML, Palmisano A, Nicastro M, Corradi D, Buzio C, Vaglio A. Idiopathic and secondary forms of retroperitoneal fibrosis: A diagnostic approach. *Rev Med Interne*. 2015;36(1):15–21. doi: 10.1016/j.revmed.2014.10.008
 28. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006;367(9506):241–251. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68035-5
 29. Cai S, Hu Z, Chen Y, Zhong J, Dong L. Potential roles of non-lymphocytic cells in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Front Immunol*. 2022;13:940581. doi: 10.3389/fimmu.2022.940581
 30. Hu JQ, Jin ZY, Yu YY, Min DM, Cai Q, Gao J. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis in a cohort of 117 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: A retrospective study. *Clin Rheumatol*. 2025;44(2):757–766. doi: 10.1007/s10067-024-07276-w
 31. van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):193–201. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc420
 32. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: A case series. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):31–36. doi: 10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00005
 33. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: The clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(4):202–207. doi: 10.1097/MD.0b013e3181afc439
 34. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: An open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9788):338–346. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60934-3
 35. Zhao J, Li J, Zhang Z. Long-term outcomes and predictors of a large cohort of idiopathic retroperitoneal fibrosis patients: A retrospective study. *Scand J Rheumatol*. 2019;48(3):239–245. doi: 10.1080/03009742.2018.1497700
 36. Palmisano A, Cobelli R, Buzio C, Vaglio A. Peri-renal collateral circles. *Urology*. 2009;74(2):292–293. doi: 10.1016/j.urolgy.2009.02.052
 37. Vaglio A, Maritati F. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):1880–1889. doi: 10.1681/ASN.2015101110
 38. Akbal C, Tanidir Y, Ozgen MB, Simsek F. Erectile dysfunction and Peyronie's disease in patient with retroperitoneal fibrosis. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(4):971–975. doi: 10.1007/s11255-008-9381-4
 39. Huang Z, Liu Y, Xiao Y, Hu H, Xu T. Idiopathic retroperitoneal fibrosis-related hydronephrosis: Evaluation of comprehensive management and prediction of inflammatory markers for stent-free outcomes. *Int J Gen Med*. 2025;18:113–121. doi: 10.2147/IJGM.S490245
 40. Tani T, Ishihara C, Kaneko T, Tsuruoka S, Iino Y. Multiple cerebral lesions as the unique complication of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):468–471. doi: 10.3109/14397595.2013.843754
 41. Salvarani C, Calamia KT, Matteson EL, Hunder GG, Pipitone N, Miller DV, et al. Vasculitis of the gastrointestinal tract in chronic periaortitis. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):28–39. doi: 10.1097/MD.0b013e318207231e
 42. Palmisano A, Urban ML, Corradi D, Cobelli R, Alberici F, Maritati F, et al. Chronic periaortitis with thoracic aorta and epiaortic artery involvement: A systemic large vessel vasculitis? *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2004–2009. doi: 10.1093/rheumatology/kev225
 43. Magrey MN, Husni ME, Kushner I, Calabrese LH. Do acute-phase reactants predict response to glucocorticoid therapy in retroperitoneal fibrosis? *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):674–679. doi: 10.1002/art.24461
 44. Pelkmans LG, Aarnoudse AJ, Hendriksz TR, van Bommel EF. Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2819–2825. doi: 10.1093/ndt/gfr779
 45. Stone JH. IgG4-related disease: Lessons from the first 20 years. *Rheumatology*. 2025;64(Suppl 1):i24–i27. doi: 10.1093/rheumatology/keaf008
 46. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, et al.; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2021;31(3):529–533. doi: 10.1080/14397595.2020.1859710
 47. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V, et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(6):1000–1008. doi: 10.1093/rheumatology/kev438
 48. Moriconi D, Giannese D, Capecchi R, Cupisti A, Barsotti S, Morganti R, et al. Risk factors for relapse and long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(9):1147–1153. doi: 10.1007/s10157-019-01759-w
 49. Raffiotta F, da Silva Escoli R, Quaglini S, Rognoni C, Sacchi L, Binda V, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: Long-term risk and predictors of relapse. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):742–750. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.04.020
 50. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: What a hematologist needs to know. *Haematologica*. 2019;104(3):444–455. doi: 10.3324/haematol.2018.205526
 51. Полухина ЕВ, Глазун ЛО. Ультразвуковая диагностика ретроперитонеального фиброза. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2016;5:11–21. [Polukhina EV, Glazun LO. Ultrasound in diagnosis of retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2016;5:11–21 (In Russ.)].
 52. Shang J, Liu M, Wang Y, An Y, An L, Li K, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography in assessing the activity of idiopathic retroperitoneal fibrosis: A prospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(3):539–543. doi: 10.55563/clinexprheumatol/qie29j
 53. Mirault T, Lambert M, Puech P, Argatu D, Renaud A, Duhamel A, et al. Malignant retroperitoneal fibrosis: MRI characteristics in 50 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(5):242–250. doi: 10.1097/MD.0b013e31826b1c1d
 54. Accorsi Buttini E, Maritati F, Vaglio A. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and response to therapy in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur Urol*. 2018;73(1):145–146. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.024
 55. Bond M, Bettiol A, Buttini EA, Trivioli G, Palazzini G, Fibbi I, et al. Predictors of remission and relapse in retroperitoneal fibrosis. *J Intern Med*. 2025;298(5):438–449. doi: 10.1111/joim.70017
 56. Fernando A, Pattison J, Horsfield C, D'Cruz D, Cook G, O'Brien T. [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis, treatment stratification, and monitoring of patients with retroperitoneal fibrosis: A prospective clinical study. *Eur Urol*. 2017;71(6):926–933. doi: 10.1016/j.eururo.2016.10.046
 57. Moroni G, Castellani M, Balzani A, Dore R, Bonelli N, Longhi S, et al. The value of (18)F-FDG PET/CT in the assessment of active idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(10):1635–1642. doi: 10.1007/s00259-012-2144-6

58. Yilmaz S, Tan YZ, Ozhan M, Halac M, Asa S, Sönmezoglu K. FDG PET/CT in monitoring treatment of retroperitoneal fibrosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2012;31(6):338-339. doi: 10.1016/j.remnm.2012.04.001
59. Mishra K, Zargar H, Tarplin S, Ramanathan R, Stein RJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J Urol*. 2015;193(5):1657-1658. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.101
60. Mizushima I, Morikage N, Ito E, Kasashima F, Matsumoto Y, Sawa N, et al.; Joint Working Group from the Japanese Circulation Society and the Ministry of Health, Labour and Welfare Study Group. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related peri-aortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis (IgG4PA/RPF) 2018, and proposal of a revised 2023 version for IgG4-related cardiovascular/retroperitoneal disease. *Circ J*. 2024;88(10):1679-1688. doi: 10.1253/circj.CJ-24-0026
61. Лишук СВ, Дубова ЕА, Павлов КА, Борбат АМ, Удалов ЮД. Клинико-морфологические особенности IgG4-связанного забрюшинного фиброза. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(2):110-116. [Lishchuk SV, Dubova EA, Pavlov KA, Borbat AM, Udalov YuD. Clinical and morphological characteristics IgG4-associated retroperitoneal fibrosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2020;48(2):110-116 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-010
62. Li J, Wang H, Wang M, Xu F, Guo F, Ye F. Differences of clinicopathological features between IgG4-related and non-IgG4-related idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Int J Rheum Dis*. 2022;25(4):440-446. doi: 10.1111/1756-185X.14287
63. Stone JH (ed.). A clinician's pearls and myths in rheumatology; 2nd ed. Cham:Springer International Publishing AG;2023. doi: 10.1007/978-3-031-23488-0
64. Ross JC., Goldsmith HJ. The combined surgical and medical treatment of retroperitoneal fibrosis. *Br J Surg*. 1971;58(6):422-427. doi: 10.1002/bjs.1800580606
65. Alexopoulos E, Memmos D, Bakatselos S, Rombis V, Sakellariou G, Gaganakis J, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: A long-term follow-up study. *Eur Urol*. 1987;13(5):313-317. doi: 10.1159/000472808
66. Baker LR, Mallinson WJ, Gregory MC, Menzies EA, Cattell WR, Whitfield HN, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. A retrospective analysis of 60 cases. *Br J Urol*. 1987;60(6):497-503. doi: 10.1111/j.1464-410x.1987.tb05028.x
67. van Bommel EFH. Retroperitoneal fibrosis. *Neth J Med*. 2002;60(6):231-242.
68. van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, van der Veer SJ, Hendrikisz TR. Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):615-625. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.02.268
69. van Bommel EF, van Spengler J, van der Hoven B, Kramer P. Retroperitoneal fibrosis: Report of 12 cases and a review of the literature. *Neth J Med*. 1991;39(5-6):338-345.
70. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: Dose and duration. *J Urol*. 2002;168(2):550-555.
71. Alberici F, Palmisano A, Urban ML, Maritati F, Oliva E, Manenti L, et al. Methotrexate plus prednisone in patients with relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1584-1586. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203267
72. Binder M, Uhl M, Wiech T, Kollert F, Thiel J, Sass JO, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: A long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):311-312. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200148
73. Grotz W, von Zedtwitz I, Andre M, Schollmeyer P. Treatment of retroperitoneal fibrosis by mycophenolate mofetil and corticosteroids. *Lancet*. 1998;352(9135):1195. doi: 10.1016/S0140-6736(05)60533-8
74. Jois RN, Kerrigan N, Scott DG. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(4):717-718. doi: 10.1093/rheumatology/kel417
75. Peyronel F, Palmisano A, Maritati F, Alberici F, Urban ML, Gianfreda D, et al. Methotrexate and low-dose prednisone in idiopathic retroperitoneal fibrosis: A randomised clinical trial. *J Autoimmun*. 2025;157:103487. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103487
76. Vianello F, Romano Gargarella L, Cinetto F, Scarpa R, Ceccato J, Marcolongo R. Usefulness of methotrexate in relapsing idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2023;41(7):1544-1547. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/atxzl5
77. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep*. 2017;7(1):6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5
78. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, et al. Efficacy and safety of low dose mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):52-60. doi: 10.1093/rheumatology/key227
79. Boyeva V, Alabsi H, Seidman MA, Paterson R, Kur J, Chen LYC, et al. Use of rituximab in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *BMC Rheumatol*. 2020;4:40. doi: 10.1186/s41927-020-00140-9
80. Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1262-1264. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201166
81. Urban ML, Maritati F, Palmisano A, Fenaroli P, Peyronel F, Trivoli G, et al. Rituximab for chronic periaortitis without evidence of IgG4-related disease: A long-term follow-up study of 20 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(3):433-434. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216258
82. Wallwork R, Wallace Z, Perugino C, Sharma A, Stone JH. Rituximab for idiopathic and IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(42):e12631. doi: 10.1097/MD.00000000000012631
83. Goni E, Vikse J, Lanzillotta M, Fevang BS, Midtvedt Ø, Mahajne J, et al. Effectiveness and safety of rituximab across the four phenotypes of IgG4-related disease: A European multi-center cohort study. *Eur J Intern Med*. 2026;143:106459. doi: 10.1016/j.ejim.2025.106459
84. Zongfei J, Lijuan Z, Ying S, Dongmei L, Sifan W, Xiufang K, et al. Improved clinical outcomes of tocilizumab versus cyclophosphamide for IgG4-related disease: Insights from a prospective IgG4-related disease registry. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:20406223211028776
85. Cao X, Li S, Wan J, Yu Z, Dong G, Zhou W. Effectiveness of tofacitinib monotherapy for patients with IgG4-RD or idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2024;42(9):1736-1743. doi: 10.55563/clinexp Rheumatol/61mt03
86. Vaglio A, Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Macchioni P, et al. Interleukin-6 as an inflammatory mediator and target of therapy in chronic periaortitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2469-2475. doi: 10.1002/art.38032
87. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, Della Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, et al.; MITIGATE Trial Investigators. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2025;392(12):1168-1177. doi: 10.1056/NEJMoa2409712
88. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66(3):487-494. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049.

Системная красная волчанка и острые нарушения мозгового кровообращения

Н.В. Пизова¹, А.В. Пизов²

¹ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России
150000, Российская
Федерация, Ярославль,
ул. Революционная, 5
²ФГБОУ ВО
«Ярославский
государственный
педагогический
университет
им. К.Д. Ушинского»
150000, Российская
Федерация, Ярославль,
ул. Республиканская,
108/1

¹Yaroslavl State
Medical University
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Revolyutsionnaya str., 5
²Yaroslavl State
Pedagogical University
named after
K.D. Ushinsky
150000, Russian
Federation, Yaroslavl,
Respublikanskaya str.,
108/1

Контакты: Пизова
Наталья Вячеславовна,
pizova@yandex.ru
Contacts: Nataliia Pizova,
pizova@yandex.ru

Поступила 27.05.2025
Принята 11.03.2026

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. Сердечно-сосудистые заболевания являются признанным осложнением СКВ. Острые нарушения мозгового кровообращения у пациентов с СКВ могут протекать в виде ишемического или геморрагического инсульта, а также по типу церебрального венозного тромбоза. Патопизиологические механизмы в зависимости от типа острого нарушения мозгового кровообращения имеют свои особенности. При СКВ ишемический инсульт протекает по нескольким различным механизмам, включая кардиоэмболию, стеноз крупных артерий неатеросклеротической или атеросклеротической этиологии, артериальную диссекцию, гиперкоагуляционные состояния и другие. Наряду с основными общепопуляционными факторами риска поражение почек при СКВ может увеличивать риск развития инсульта. Инсульт является одной из причин смертельного исхода у пациентов с СКВ.

Ключевые слова: системная красная волчанка, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, церебральный венозный тромбоз, нефротический синдром

Для цитирования: Пизова НВ, Пизов АВ. Системная красная волчанка и острые нарушения мозгового кровообращения. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):141–148.

SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS

Nataliia V. Pizova¹, Aleksandr V. Pizov²

Systemic lupus erythematosus is a systemic autoimmune disease characterized by a wide spectrum of clinical manifestations. Cardiovascular disease is a common complication of systemic lupus erythematosus. Acute cerebral circulatory disorders in patients with systemic lupus erythematosus may present as ischemic or hemorrhagic stroke, or as cerebral venous thrombosis. The pathophysiologic mechanisms depending on the type of acute cerebral circulation disorder are different and have their own peculiarities. In systemic lupus erythematosus, ischemic stroke occurs by several different mechanisms, including cardioembolism, stenosis of large arteries of nonatherosclerotic or atherosclerotic etiology, arterial dissection, hypercoagulable states, and others. Along with major population-wide risk factors for stroke, kidney damage in systemic lupus erythematosus may increase the risk of stroke. Stroke is one of the causes of death among patients with systemic lupus erythematosus.

Key words: systemic lupus erythematosus, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, cerebral venous thrombosis, nephrotic syndrome

For citation: Pizova NV, Pizov AV. Systemic lupus erythematosus and acute cerebral circulatory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):141–148 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-141-148

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся широким спектром клинических проявлений. СКВ обычно развивается у женщин в возрасте от 16 до 55 лет и характеризуется полиорганным поражением, опосредованным аутоантителами и иммунными комплексами, что приводит к острому и хроническому воспалению различных органов и тканей [1]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются признанным осложнением СКВ, и существуют убедительные доказательства того, что пациенты с СКВ имеют как минимум в 2–3 раза повышенный риск инфаркта миокарда (ИМ), застойной сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний и общей смертности от ССЗ, чем население в целом [2, 3]. Относительный риск ССЗ выше у молодых женщин (в возрасте 19–39 лет) с СКВ по сравнению с общей популяцией [4].

Цереброваскулярные нарушения, в частности инсульт, поражают от 5 до 15% пациентов с СКВ [5]. Острое нарушение мозгового

кровообращения (ОНМК) при СКВ может протекать по ишемическому или геморрагическому типу. По данным Р. Guraieb-Chahín и соавт. [6], среди 139 больных СКВ с ОНМК у 58,3% был ишемический инсульт (ИИ), у 13,7% — субарахноидальное кровоизлияние (САК), у 12,2% — тромбоз церебральных вен, у 9,4% — внутримозговое кровоизлияние (ВМК), у 6,5% — транзиторная ишемическая атака (ТИА). В недавно опубликованном исследовании, включавшем 8310 пациентов с СКВ, у 5,4% был зарегистрирован ИИ, у 1,4% — геморрагический инсульт. Кроме того, у 34 пациентов выявлен как ишемический, так и геморрагический инсульт [7].

Ишемический инсульт

Частота острого ИИ, вторичного по отношению к СКВ, в возрастных группах 20–24, 30–34 и 45–49 лет составляет около 2,4, 4,5 и 32,9 на 100 000 человек соответственно [8]. У пациентов с СКВ развиваются различные подтипы ИИ. В развитии ИИ при СКВ могут

участвовать различные механизмы, включая кардиоэмболию, стеноз крупных артерий неатеросклеротической или атеросклеротической этиологии, артериальную диссекцию, гиперкоагуляционные состояния, такие как антифосфолипидный синдром (АФС) и, реже, церебральный васкулит [9]. По данным I. Moysakis и соавт. [10], около 11% пациентов с СКВ переносят эндокардит Либмана — Сакса, который увеличивает риск развития ИИ [11].

Согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), наиболее распространенным вариантом ИИ у пациентов с СКВ был подтип с неустановленными причинами (31%), за которым следовали окклюзия мелких артерий (16%), кардиоаортальная эмболия (13%), другие уточненные причины (11%), атеросклероз крупных артерий (9%), и в 20% случаев был диагностирован геморрагический инсульт [12]. В более раннем исследовании, проведенном J. Mikdashi и соавт. [13], атеротромботический инсульт регистрировался в 45% случаев, окклюзия мелких сосудов — в 39%, кардиоэмболический инсульт — в 9%, инсульт неуточненной этиологии — в 7%. По данным изучения 44 больных СКВ с ИИ в 45% случаев был выявлен атеротромботический инсульт, в 50% — симптомный лакунарный инсульт, в 4,5% — сочетание атеротромботического и симптомного лакунарного инсульта. При выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) множественные инфаркты головного мозга были обнаружены у 88,6% пациентов [14]. У пациентов с лакунарным подтипом, средний возраст которых был моложе 40 лет, наиболее распространенными МРТ-признаками были лакунарные инфаркты (50%) и гиперинтенсивность белого вещества (50%) [14].

По данным P. Guraieb-Chahin и соавт. [6], ИИ имел бимодальную картину: у 26% пациентов он развивался в течение первого года, у 30% — больше чем через 10 лет после постановки диагноза СКВ. ИИ может быть дебютным проявлением СКВ. Обзор литературы 2018 г. выявил 10 подобных случаев, в основном у молодых женщин с ранее не диагностированной СКВ. Механизм инсульта в этих случаях не был четко определен, и для профилактики повторного ИИ было начато лечение иммуносупрессантами и антикоагулянтами [15]. Позднее другие ученые представили случаи развития ИИ у лиц молодого возраста, которым потом при углубленном исследовании был выставлен диагноз СКВ [16–18]. Согласно описаниям клинических случаев и обзору литературы, у большинства пациентов с ИИ в качестве начального проявления СКВ ишемические инфаркты локализовались в вертебробазилярном бассейне [15, 17, 19].

В патогенезе ИИ у пациентов с СКВ участвуют несколько механизмов, включая васкулит, изменение уровня антител, эндотелиальную дисфункцию, использование глюкокортикоидов (ГК) и преждевременный атеросклероз [20–23]. Пожилой возраст является значимым фактором риска развития атеросклероза, приводящего к атеротромботическим инсультам — наиболее частому типу ИИ [24]. Стойкий тромботический риск при СКВ усугубляется нейровоспалением, характеризующимся окислительным стрессом, продукцией матричных металлопротеиназ и активацией микроглии [25]. Повышенная частота заболеваний мелких сосудов, развитие микротромбов и отложения комплемента у пациентов с СКВ могут в дальнейшем способствовать воспалительной окклюзии сосудов, повышая частоту инсульта [26]. G. Ruiz-Irastorza и соавт. [27] отметили, что антифосфолипидные антитела (аФЛ) присутствуют примерно у 40%

пациентов с СКВ. Эти антитела вызывают тромбогенное состояние, которое способствует возникновению тромбоза и преобразует сосудистые эндотелиальные клетки в провоспалительный фенотип.

Геморрагический инсульт

В 75% случаев ВМК произошли больше чем через 3 года (и в 34% — больше чем через 10 лет) после установления диагноза СКВ [6].

Недостаточно данных о взаимосвязи между СКВ и геморрагическим инсультом. Артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, применение ГК, тромбоцитопения и васкулит увеличивают риск кровотечения в любом органе, включая центральную нервную систему [28, 29]. Пожилые больные СКВ и пациенты с более высокой суточной дозой ГК и трансфузией тромбоцитарной или эритроцитарной массы в анамнезе имели более высокий риск развития САК [16]. В литературе описаны случаи развития ВМК у пациентов с СКВ на фоне васкулита церебральных сосудов [30, 31]. Кроме того, дефицит факторов свертывания крови или наличие антител против них может быть причиной обильного кровотечения [32]. В 69% случаев АГ ассоциировалась с ВМК, в то время как разрыв аневризмы наблюдался в 78% случаев САК [6].

Церебральный венозный тромбоз

Церебральный венозный тромбоз (ЦВТ) является редким клиническим проявлением СКВ, частота которого составляет 0,36% [33]. В многоцентровом исследовании VENOST в общей сложности у 1,31% из 1144 пациентов с ЦВТ была диагностирована СКВ. Средний возраст этих больных составил 39,9±12,1 года, 13 (86,7%) из них — женщины [34].

Головная боль (88,2%) была наиболее распространенным неврологическим симптомом, за которым следовали тошнота или рвота (47,1%), нарушение сознания (41,2%), отек век или конъюнктивы (35,3%), нечеткость зрения или диплопия (35,3%) и судороги (35,3%). Повышение внутричерепного давления наблюдалось в 76,5% случаев. С помощью магнитно-резонансной венографии выявлены тромбозы в поперечном (82,4%), сигмовидном (52,9%) и сагиттальном (35,3%) венозном синусе, и в 70,6% случаев отмечались множественные окклюзии синусов. Пациенты с СКВ и ЦВТ чаще имели тромбоцитопению и аФЛ, а также более высокий индекс активности заболевания по сравнению с больными СКВ без ЦВТ [33].

Основными факторами повышенного риска ЦВТ при СКВ являются васкулит, вызывающий повреждение эндотелиальных клеток, тромбоз на фоне повышения уровня аФЛ и тромбофилия на фоне гиперфибриногенемии и осложнений волчаночного нефрита [33].

Нефротический синдром у пациентов с системной красной волчанкой и острым нарушением мозгового кровообращения

Традиционные факторы риска ССЗ не полностью объясняют повышенную частоту инсульта у пациентов с СКВ [35]. Поражение почек при СКВ может увеличивать риск развития инсульта. ИИ может развиваться у пациентов с нефротическим синдромом (НС) [36].

НС характеризуется наличием массивной протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии и периферических отеков. У этих пациентов повышен риск развития тромбоза как вен, так и артерий из-за гиперкоагуляционного состояния, вызванного дисбалансом между прокоагулянтными/протромботическими и антикоагулянтными/антитромботическими факторами [37]. Хотя артериальные тромбозы встречаются реже, чем венозные, они возникают у значительного числа взрослых пациентов с НС. Предыдущие исследования показали, что у пациентов с НС повышен риск тромбоза периферических артерий, ишемической болезни сердца (ИБС) и ИИ [38]. Пациенты с ИИ и хронической болезнью почек имеют более тяжелый инсульт и худшие функциональные исходы по сравнению с общей популяцией лиц с ИИ [39]. С другой стороны, ВМК также наблюдаются у пациентов с НС [40]. ВМК может быть связано с внутрисосудистым отложением иммунных комплексов или системным амилоидозом, может возникать у пациентов с НС без других факторов риска инсульта [40]. Биохимические аномалии, такие как протеинурия, повышение уровня D-димера, гиперлипидемия и нарушение функции почек, ассоциированы с возникновением ВМК у пациентов с НС [40].

У больных СКВ с инсультом в 65% случаев наблюдалось поражение почек [41]. Поражение почек при СКВ обычно выявляется одновременно с установлением диагноза СКВ или вскоре после него и может варьировать от малозаметных изменений в моче (например, гематурия, незначительная протеинурия) до быстро прогрессирующего НС [42]. Известны случаи инсульта у молодых пациентов с впервые возникшим волчаночным нефритом без традиционных факторов риска инсульта, связанных с СКВ, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований для лучшего понимания риска инсульта у пациентов с СКВ [43]. В литературе описана молодая женщина с волчаночным нефритом, у которой развился инсульт, вызванный васкулитом крупных сосудов, подтвержденный изменениями сосудистой стенки по данным МРТ [44].

Антифосфолипидный синдром и инсульт у пациентов с системной красной волчанкой

Инсульт считается одним из наиболее распространенных и угрожающих жизни проявлений АФС, который приводит к высокой смертности и стойкой инвалидности.

АФС — системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся тромботическими и нетромботическими макро- и микрососудистыми проявлениями и осложнениями беременности на фоне стойкого присутствия аФЛ [45]. В 2023 г. были опубликованы последние диагностические критерии, включая клинические и лабораторные параметры с разным весом для каждого конкретного компонента [46].

Основными аФЛ являются волчаночный антикоагулянт (ВА), IgG/IgM антитела к кардиолипину (аКЛ) и IgG/IgM антитела к β 2-гликопротеину I (анти- β 2ГП I) [47]. АФС может быть первичным или может развиваться на фоне системного заболевания, чаще всего СКВ [48]. До 10% случаев, расценивавшихся поначалу как первичный АФС, в течение 10 лет сопровождаются развитием СКВ [49]. В свою очередь, около трети пациентов с СКВ имеют аФЛ, и примерно у 10% из них развивается АФС [50]. У больных СКВ ВА является более мощным

предиктором образования тромбов, чем аКЛ [51]. Десятилетнее исследование установило устойчивую связь между присутствием ВА в начале и последующим образованием внутрисерпного тромба у пациентов с СКВ [52]. У больных СКВ с АФС повышение уровня ВА, IgG/IgM аКЛ и IgG/IgM анти- β 2ГП I связано с повышенным риском инсульта и рецидивирующими тромбоэмболическими событиями [5].

Патогенез АФС включает в себя несколько взаимосвязанных механизмов, из которых наиболее значимыми считаются аФЛ. Они воздействуют на фосфолипиды и связанные с ними белки, нарушая свертываемость крови и способствуя тромбообразованию. Эти антитела также индуцируют активацию тромбоцитов, усиливая тромбообразование, и взаимодействуют с эндотелиальными клетками, увеличивая экспрессию молекул адгезии и тканевых факторов, что приводит к формированию провоспалительного и протромботического состояния. При АФС наблюдается повышение уровня маркеров окислительного стресса и снижение антиоксидантной активности, что способствует повреждению сосудов и тромбозу. Кроме того, аФЛ активируют систему комплемента, которая играет решающую роль в развитии воспаления и образовании тромбов при АФС [53, 54].

Артериальный тромбоз, который рассматривается как преобладающий механизм, преимущественно проявляется в окклюзии крупных внутрисерпных артерий. Другие механизмы включают эмболию, возникающую в результате развития клапанных пороков сердца на фоне АФС (эндокардит Либмана — Сакса), хроническую окклюзионную васкулопатию с поражением мелких и средних интрацеребральных артерий, поражение экстракраниального отдела сонной артерии, васкулит интрацеребральных артерий, диссекцию позвоночной артерии и синдром Снеддона [55].

Маркеры прогнозирования риска инсульта при системной красной волчанке

В настоящее время пациентам с СКВ рекомендуется ежегодно проходить скрининг на наличие традиционных модифицируемых факторов риска ССЗ. В то же время недооцениваются другие, нетрадиционные, факторы риска развития цереброваскулярных нарушений при СКВ, в том числе маркеры, отражающие воспаление, что может быть полезным для выявления больных СКВ с самым высоким риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в будущем [56]. Маркеры воспаления, такие как провоспалительные липопротеины высокой плотности (ЛПВП), лептин, растворимый в плазме ФНО-подобный (фактор некроза опухоли) слабый индуктор апоптоза (sTWEAK, soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) и гомоцистеин связаны с субклиническим атеросклерозом при СКВ [56].

Атеросклероз, развивающийся на фоне аутоиммунного воспаления, играет важную роль в патогенезе ССЗ у пациентов с СКВ. На ранних стадиях СКВ наблюдаются нарушение микроциркуляции и дисфункция эндотелия сосудов, что приводит к развитию хронического воспаления с участием ФНО- α и интерлейкина (ИЛ) 1. Эти цитокины стимулируют Т-лимфоциты и моноциты, которые при контакте с эндотелием высвобождают молекулы адгезии: Е-селектин, молекулу адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1,

vascular cell adhesion molecule 1), межклеточную молекулу адгезии 1-го типа (ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, Vascular endothelial growth factor), пентраксин 3, тромбомодулин, индуцируемый интерфероном белок 10 (IP-10, interferon gamma-induced protein 10) и моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1). Повышение концентрации этих частиц приводит к кальцификации сосудов и образованию активных форм кислорода, которые взаимодействуют с липопротеинами низкой плотности (ЛПНП), формируя окисленные ЛПНП. Параллельно происходит активация и апоптоз эндотелиальных клеток. Наличие аутоантител к эндотелиальным клеткам и многочисленным апоптотическим клеткам инициирует аутоиммунный ответ. Нарушение способности удалять апоптотические клетки и остатки окисленных липопротеинов приводит к потере иммунологической толерантности к различным аутоантигенам. Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) подавляют атерогенные Т-лимфоциты. У пациентов с СКВ нарушается баланс Treg/Th17 и повышается уровень интерферона- γ , который подавляет рост эндотелиальных клеток, гладких мышц и приводит к нестабильности атеросклеротических бляшек. Участие В-лимфоцитов и производимых ими аутоантител также играет важную роль в патогенезе атеросклероза. аФЛ и антитела к ЛПВП являются независимыми факторами в развитии атеросклеротической бляшки [57].

Недавние исследования показывают, что иммунные клетки и цитокины являются потенциальными биомаркерами раннего атеросклероза при СКВ. Отмечалась корреляция таких молекул, как ИЛ, интерферон и маркеры иммунных клеток (например, VCAM-1, VAP-1, β 2-микроглобулин) с атеросклерозом и ССЗ. Тем не менее, клиническое применение остается неубедительным из-за сложных взаимодействий и противоречивых результатов исследований. Валидация этих биомаркеров и разработка эффективных терапевтических стратегий имеют важное значение для профилактики атеросклероза у пациентов с СКВ. Недавние обзоры дают всестороннее представление о современном понимании и прогрессе в области изучения биомаркеров атеросклероза при СКВ [58].

В своем метаанализе О.А. Al-Ewaidat и соавт. [5] представили результаты исследований взаимосвязи различных биомаркеров с цереброваскулярными заболеваниями при СКВ. Воспалительная реакция в головном мозге пациентов с СКВ, перенесших инсульт, связанная с аутоантителами к двухцепочечной ДНК (анти-дсДНК), характеризуется повышенными уровнями ИЛ-1 β и ИЛ-6. Наличие антинуклеарных аутоантител (АНА) коррелировало с атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий у пациентов с СКВ. Отмечена связь аКЛ с инсультом. IgM и IgG анти- β 2ГПН идентифицированы как независимые факторы риска развития как первичного, так и повторного инсульта, что подчеркивает их ключевую роль в ведении и прогнозировании случаев инсульта. ВА известен своей способностью связываться с фосфолипидами и является значимым аутоантителом, ассоциированным с повышенным риском инсульта. Однако результаты определения различных аутоантител недостаточно поддаются интерпретации. В настоящее время эти тесты не могут быть оценены в контексте изучения инсульта у пациентов с СКВ [5].

B.J. Skaggs и соавт. [56] продемонстрировали, что рHDL, лептин и sTWEAK в сочетании с клини-

ческими показателями, такими как возраст и сахарный диабет, создают профиль риска, который был назван «Предикторы риска обострений, прогрессирования повреждений и повышенного риска ССЗ у пациентов с СКВ (PREDICTS)». Профиль PREDICTS более точно идентифицировал пациентов с СКВ с риском будущего прогрессирования субклинического атеросклероза (измеряемого как прогрессирование каротидной бляшки и увеличение толщины комплекса интима-медиа (КИМ)), чем любая отдельная переменная. Профиль высокого риска по шкале PREDICTS определялся как три или более идентифицированных предикторов или сахарный диабет + один или несколько предикторов.

Согласно шкале «Переменные СКВ, отобранные для нового алгоритма прогнозирования (SLECRISK)», повышенный риск ССЗ у пациентов с СКВ был связан со следующими переменными: продолжительность заболевания, активность заболевания, уровень, наличие анти-дсДНК, антител к RNP, антител к Ro, BA, уровень креатинина и С4 [58].

Известно, что аФЛ являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий. Глобальная шкала оценки АФС (GAPSS, Global AntiPhospholipid Syndrome Score) — это шкала риска, которая, среди прочего, учитывает профиль аФЛ. Первая версия этой шкалы была разработана и валидирована в когорте пациентов с СКВ, а затем при первичном АФС. GAPSS включает в себя: гиперлипидемию, гипертонию, IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM анти- β 2ГПН, ВА и антитела к фосфатидилсерину/протромбину. Использование адаптированных для СКВ шкал риска развития сердечно-сосудистых событий, а также мониторинг лечения ГК могут улучшить результаты оценки риска развития ССЗ у пациентов с СКВ. Однако идеального инструмента до сих пор не существует. Последние рекомендации Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) указывают на необходимость всесторонней оценки пациента и прогнозирования профилактических мероприятий для снижения влияния традиционных и нетрадиционных факторов риска развития ССЗ [57].

Исходы после острого нарушения мозгового кровообращения у пациентов с системной красной волчанкой

Предыдущие исследования показали, что СКВ связана с более высокой смертностью в стационаре после ИИ (отношение шансов (ОШ) — 2,18) и внутричерепного кровоизлияния (ОШ=3,00) [59].

В ряде исследований отмечено, что больные СКВ имели худшие краткосрочные функциональные исходы после инсульта по сравнению с пациентами без СКВ [41]. Национальное исследование, проведенное в Швеции показало, что риск ухудшения функционального исхода через 3 месяца при СКВ был почти в 2 раза выше, чем без СКВ [60]. В китайском исследовании отмечена более высокая частота неблагоприятных функциональных исходов (увеличение риска в 4,4 раза), что могло быть связано с более тяжелым инсультом при поступлении по сравнению со шведским исследованием [41]. Исключение пациентов, умерших в течение 90 дней, из анализа в шведском исследовании также могло способствовать

Таблица 1. Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с системной красной волчанкой

Тип исследования (годы)	Полученные результаты	Ссылки
Международные начальные когортные исследования (1999–2006, 1999–2008)	Распространенность инсульта у больных СКВ – 2,6 и 3,3% соответственно.	[63, 64]
Ретроспективное когортное исследование (1997–2008)	Пациенты с СКВ, перенесшие инсульт, имеют повышенные показатели преждевременной смертности.	[65]
Метаанализ (1976–2011)	У больных СКВ риск ИИ повышен в 2 раза, ВМК – в 3 раза, САК – почти в 4 раза по сравнению с общей популяцией, причем самый высокий риск отмечается у женщин и лиц молодого возраста (до 50 лет), особенно в течение первого года после постановки диагноза.	[66]
Метаанализ (1980–2014)	СКВ повышает риск развития ИИ и геморрагического инсульта, причем в наибольшей степени это влияние проявляется у лиц моложе 50 лет.	[67]
Два метаанализа (1980–2014, 24 исследования до 2018 г.)	Распространенность цереброваскулярных заболеваний у пациентов с СКВ колеблется от 4,4 до 7,2%, хотя отмечена значительная вариабельность между исследованиями.	[67, 68]
Когортное исследование (2000–2014)	ИИ развиваются либо вскоре после постановки диагноза СКВ, либо через несколько лет.	[69]
Популяционные исследования (2003–2013, 1996–2010)	Тромботические события наиболее распространены в течение первых пяти лет после дебюта СКВ; максимальный риск наблюдается в течение первого года после постановки диагноза СКВ.	[70, 71]
Популяционные исследования (1998–2013, 24 исследования до 2018 г.; 2003–2013, 1996–2010)	СКВ значительно повышает риск инсульта, особенно у пациентов моложе 50 лет, что приводит к увеличению смертности и функциональных нарушений по сравнению с пациентами без СКВ.	[60, 68, 70, 72]
Когортное исследование (1993–2018)	Половина случаев геморрагического инсульта развивается более чем через 10 лет после постановки диагноза СКВ.	[6]
Ретроспективное популяционное когортное исследование (2000–2016)	Более выраженная степень тяжести СКВ связана с повышенным риском ИИ и геморрагического инсульта у пациентов с СКВ.	[73]
Ретроспективное когортное исследование (2000–2013)	Больные СКВ имели более высокую частоту инсультов (6,6%) по сравнению с пациентами без СКВ (3,8%), даже через десять лет после установления диагноза СКВ. Применение антитромбоцитарных препаратов ассоциировалось с повышенным риском развития геморрагического инсульта в группе СКВ.	[7]

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; ИИ – ишемический инсульт; ВМК – внутримозговое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние

очевидно лучшему функциональному исходу среди оцениваемых больных [60]. Также выявлена более высокая частота постинсультных судорог у больных СКВ, чем у пациентов без СКВ, по результатам исследований, проведенных в Китае [41], Тайване [61] и США [62].

Хотя риск ОНМК при СКВ изучался в многочисленных работах, сохраняется необходимость во всесторонних исследованиях, охватывающих все категории инсульта в этой популяции. Крупномасштабные когортные исследования имеют важное значение для оценки долгосрочного риска инсульта и разработки соответствующих профилактических стратегий. В таблице 1 обобщены основные данные по распространенности ОНМК среди пациентов с СКВ [5, в модификации].

Снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системной красной волчанкой

Для профилактики ССЗ у пациентов с СКВ рекомендуется соответствующая диета, физическая активность и фармакологическое лечение. Необходимо корректировать имеющиеся нарушения липидного обмена. В 2022 г. были опубликованы рекомендации EULAR по снижению сердечно-сосудистого риска при ревматических заболеваниях, включая СКВ и АФС. Эксперты EULAR считают, что нет никакой дополнительной пользы от первичной профилактики ССЗ с помощью низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), и оправдана лишь вторичная профилактика. Низкие дозы АСК рекомендуются позитивным по аФЛ больным СКВ с высоким профилем риска тромбозомболических осложнений, и вопрос об их применении следует рассматривать у позитивных по аФЛ пациентов с низким профилем риска [74, 75].

У позитивных по аФЛ больных СКВ, помимо терапии основного заболевания, необходимо использовать те же средства, что и при лечении первичного АФС, включая долгосрочное применение антагонистов витамина К у пациентов с неспровоцированными венозными и артериальными тромботическими событиями [76]. После первого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) новых пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК) при АФС (исследование ривароксабана при АФС, по результатам которого рекомендации EULAR 2019 г. по ведению АФС не предусматривали их использование у пациентов, позитивных по трем аФЛ, или при наличии предшествующего артериального тромбоза) были проведены три дополнительных РКИ, сравнивающих антагонисты витамина К с ПОАК у пациентов с тромботическим АФС. Недавний метаанализ этих исследований показал, что применение ПОАК было связано с повышенным риском последующих артериальных тромботических осложнений (ОШ=5,43), особенно инсульта (ОШ=10,74), а также сочетанием артериальных и венозных тромботических осложнений (ОШ=4,46) [77].

Целевые показатели артериального давления должны быть ниже 130/80 мм рт. ст. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина II рекомендуются для лечения АГ у пациентов с волчаночным нефритом. Очень важно поддерживать низкую активность заболевания и использовать минимально возможную дозу ГК. Противомаларийные препараты – хлорохин и гидроксихлорохин – показали свою кардиопротекторную способность при СКВ. Они снижают риск венозного и артериального тромбоза [57]. Метаанализ 19 обсервационных исследований показал, что противомаларийные препараты снижают риск ССЗ у пациентов с ревматическими заболеваниями примерно на 30% благодаря

их гипогликемическому, гиполипидемическому, сосудорасширяющему и антиагрегантному действию [78, 79].

В настоящее время в большинстве контролируемых клинических исследований новых методов лечения СКВ исключались пациенты с тяжелыми проявлениями, в том числе с нарушениями мозгового кровообращения. Для таких препаратов, как анифролумаб и белимумаб, не получены достаточные доказательства их эффективности при нервно-психических проявлениях СКВ, поскольку пациенты с активными, тяжелыми формами таких нарушений были исключены из РКИ обоих препаратов [75].

Таким образом, несмотря на значительное улучшение выживаемости пациентов с СКВ, ССЗ остаются значимой причиной их смерти, особенно в самой молодой группе. Дислипидемия у пациентов с СКВ может приводить к субклиническим сердечно-сосудистым осложнениям. Риск ССЗ недооценивается стандартными методами исследования. Основой профилактики ССЗ являются изменение образа жизни, контроль активности заболевания и модифицируемых факторов риска развития цереброваскулярной патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Соловьев СК, Попкова ТВ. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-374. [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):365-374 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202246
- Lu X, Wang Y, Zhang J, Pu D, Hu N, Luo J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2021;94:107466. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107466
- Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Embleton N, et al. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(2):e001247. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001247
- Tselios K, Gladman DD, Sheane BJ, Su J, Urowitz M. All-cause, cause-specific and age-specific standardised mortality ratios of patients with systemic lupus erythematosus in Ontario, Canada over 43 years (1971–2013). *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):802-806. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214802
- Al-Ewaidat OA, Naffaa MM. Deciphering mechanisms, prevention strategies, management plans, medications, and research techniques for strokes in systemic lupus erythematosus. *Medicines (Basel)*. 2024;11(7):15. doi: 10.3390/medicines11070015
- Guraieb-Chahin P, Cantú-Brito C, Soto-Mota A, Guerrero-Torres L, Flores-Silva F, Chiquete E, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: Epidemiology, mechanism, and long-term outcome. *Lupus*. 2020;29(5):437-445. doi: 10.1177/0961203320908947
- Huang JA, Lin CH, Wu MJ, Chen YH, Chang KC, Hou CW. Ten-year follow-up investigation of stroke risk in systemic lupus erythematosus. *Stroke Vasc Neurol*. 2024;9(1):1-7. doi: 10.1136/svn-2022-001499
- Nikolopoulos D, Fanouriakis A, Boumpas DT. Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus: Diagnosis and management. *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(1):7-15. doi: 10.31138/mjr.30.1.7
- Aryal A, Aryal A, Kshetri D, Karki S, Khadka S. Recurrent left ischemic stroke in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11(11):e8192. doi: 10.1002/ccr3.8192
- Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasiliou VA, Samarkos M, Voteras V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: Prevalence, associations, and evolution. *Am J Med*. 2007;120(7):636-642. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.01.024
- Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Qualls CR, Jung RE, Greene ER, Gasparovic CM, et al. Libman-Sacks endocarditis and embolic cerebrovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(9):973-983. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.04.012
- Kitano T, Hirano T, Okazaki S, Itotagawa E, Yagita Y, Morita Y, et al. Heterogeneity of stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 2022;61(20):3045-3052. doi: 10.2169/internalmedicine.9228-21
- Mikdashi J, Handwerker B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. *Stroke*. 2007;38(2):281-285. doi: 10.1161/01.STR.0000254476.05620.14
- Su L, Qi Z, Guan S, Wei L, Zhao Y. Exploring the risk factors for ischemic cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus: A single-center case-control study. *Front Immunol*. 2022;13:978910. doi: 10.3389/fimmu.2022.978910
- Ioannidis S, Mavridis M, Mitsias PD. Ischemic stroke as initial manifestation of systemic lupus erythematosus: A case report and review of the literature. *eNeurologicalSci*. 2018;13:26-30. doi: 10.1016/j.ensci.2018.11.001
- Habes YMN, Ahmaro M, Dwikat Y, Jobran AWM, Abunejma FM, Abdulrazzak M. Stroke as an unusual initial presentation of 'malignant' middle cerebral artery infarction involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;86(1):517-521. doi: 10.1097/MS9.0000000000001502
- Chung MS, Byun JS, Yim Y. A case report of pontine infarction as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus: Diagnostic clues from MRI and digital subtraction angiography. *Taehan Yongsang Uihakhoe Chi*. 2021;82(5):1281-1286. doi: 10.3348/jksr.2021.0039
- Costa P, Silva AR, Carones A, Teixeira S, Coimbra P. Stroke and multiorgan failure as the initial manifestations of lupus. *Cureus*. 2024;16(4):e57980. doi: 10.7759/cureus.57980
- Mohammadian R, Tarighatnia A, Naghibi M, Koleini E, Nader ND. Vertebrobasilar artery stroke as the heralding sign of systemic lupus erythematosus. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(5):e80-e85. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.003
- Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2407-2415. doi: 10.1056/NEJMoa035611
- Blohorn A, Guegan-Massardier E, Triquenot A, Onnient Y, Tron F, Borg JY, et al. Antiphospholipid antibodies in the acute

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Пизова Н.В., Пизов А.В.

Интерпретация результатов: Пизова Н.В., Пизов А.В.
Обзор литературы и подготовка рукописи: Пизова Н.В., Пизов А.В.

Критический обзор и редактирование: Пизова Н.В., Пизов А.В.

Общее руководство: Пизова Н.В.

- phase of cerebral ischaemia in young adults: A descriptive study of 139 patients. *Cerebrovasc Dis.* 2002;13(3):156-162. doi: 10.1159/000047769
22. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(1):31-35. doi: 10.1136/ard.2003.007740
 23. Doria A, Shoenfeld Y, Wu R, Gambari PF, Puato M, Ghirardello A, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in a prospective cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(11):1071-1077. doi: 10.1136/ard.62.11.1071
 24. Romero-Diaz J, Garcia-Sosa I, Sanchez-Guerrero J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases of recent onset. *J Rheumatol.* 2009;36:68-75. doi: 10.3899/jrheum.071244
 25. Candelario-Jalil E, Dijkhuizen RM, Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities. *Stroke.* 2022;53:1473-1486. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.036946
 26. Wiseman SJ, Bastin ME, Jardine CL, Barclay G, Hamilton IF, Sandeman E, et al. Cerebral small vessel disease burden is increased in systemic lupus erythematosus. *Stroke.* 2016;47(11):2722-2728. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014330
 27. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2011;20(2):206-218. doi: 10.1177/0961203310395803
 28. Li J, Pan Z, Liu H, Ding F, Shu Q, Li X. Retrospective analysis of the risk of hemorrhage associated with moderate and severe thrombocytopenia of 173 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11356. doi: 10.1097/MD.00000000000011356
 29. Gao N, Wang ZL, Li MT, Han SM, Dang YQ, Zhang FC, et al. Clinical characteristics and risk factors of intracranial hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(5):453-460. doi: 10.1177/0961203313477226
 30. Arinuma Y, Kikuchi H, Aramaki K, Kyogoku M, Hirohat S. Histopathological analysis of cerebral hemorrhage in systemic lupus erythematosus complicated with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol.* 2011;21(5):509-513. doi: 10.1007/s10165-011-0420-0
 31. Qayyum W, Khan S, Iqbal MS, Khan MF, Yousafzai ZA, Afaq S. Massive haemorrhage: An unusual presentation of systemic lupus erythematosus. *JRSM Open.* 2021;12(11):20542704211062041
 32. Cugno M, Gualtierotti R, Tedeschi A, Meroni PL. Autoantibodies to coagulation factors: From pathophysiology to diagnosis and therapy. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):40-48. doi: 10.1016/j.autrev.2013.08.001
 33. Wang L, Chen H, Zhang Y, Liu W, Zheng W, Zhang X, et al. Clinical characteristics of cerebral venous sinus thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: A single-centre experience in China. *J Immunol Res.* 2015;2015:540738. doi: 10.1155/2015/540738
 34. Duman T, Demirci S, Uluduz D, Kozak HH, Demir S, Mısırlı CH, et al.; VENOST Study Group. Cerebral venous sinus thrombosis as a rare complication of systemic lupus erythematosus: Subgroup analysis of the VENOST study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(12):104372. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104372
 35. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2331-2337. doi: 10.1002/1529-0131(200110)44:10<2331::aid-art395>3.0.co;2-i
 36. Gigante A, Barbano B, Liberatori M, Sardo L, Gasperini ML, Rosato E, et al. Nephrotic syndrome and stroke. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2013;26(3):769-772. doi: 10.1177/039463201302600322
 37. Mahmoodi BK, ten Kate MK, Waanders F, Veeger NJ, Brouwer JL, Vogt L, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: Results from a large retrospective cohort study. *Circulation.* 2008;117(2):224-230. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716951
 38. Huang WY, Chang CW, Chen KH, Chang CH, Wu HC, Chang KH. Characteristics of acute ischemic stroke in patients with Nephrotic syndrome. *Ren Fail.* 2023;45(2):2284214. doi: 10.1080/0886022X.2023.2284214
 39. Kelly DM, Ademi Z, Doehner W, Lip GYH, Mark P, Toyoda K, et al. Chronic kidney disease and cerebrovascular disease: Consensus and guidance from a KDIGO controversies conference. *Stroke.* 2021;52(7):e328-e346. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029680
 40. Huang WY, Chang CW, Chen CM, Chen KH, Chang CH, Wu HC, et al. Characteristics of ischemic stroke and intracranial hemorrhage in patients with nephrotic syndrome. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):213. doi: 10.1186/s12882-021-02415-w
 41. Tsoi LK, Mok CC, Man BL, Fu YP. Imaging pattern and outcome of stroke in patients with systemic lupus erythematosus: A case-control study. *J Rheumatol.* 2021;48:533-540. doi: 10.3899/jrheum.200664
 42. Mejia-Vilet JM, Turner-Stokes T, Houssiau F, Rovin BH. Kidney involvement in systemic lupus erythematosus: From the patient assessment to a tailored treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023;37(4):101925. doi: 10.1016/j.berh.2023.101925
 43. Wu D, Han M, Lee S. Risk of acute stroke young patients with new-onset lupus nephritis: A case series (P9-5.028). *Neurol J.* 2023;100. doi: 10.1212/WNL.00000000000204219
 44. Lee MA, Hwang BW, Lee DK, Lee CJ, Kim JH, Ahn SH. Acute stroke caused by large vessel vasculitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neuroscol Neuroimaging.* 2022;14:51-54. doi: 10.31728/jnn.2022.00112
 45. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: Macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):I24-I36. doi: 10.1093/rheumatology/kead571
 46. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(10):1258-1270. doi: 10.1136/ard-2023-224609
 47. Bertoletti L, Benhamou Y, Béjot Y, Marechaux S, Cheggour S, Aleil B, et al. Direct oral anticoagulant use in patients with thrombophilia, antiphospholipid syndrome or venous thrombosis of unusual sites: A narrative review. *Blood Rev.* 2018;32(4):272-279. doi: 10.1016/j.blre.2018.01.002
 48. Litvinova E, Darnige L, Kirilovsky A, Burnel Y, de Luna G, Dragon-Durey MA. Prevalence and significance of non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical APS criteria. *Front Immunol.* 2018;9:2971. doi: 10.3389/fimmu.2018.02971
 49. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346(10):752-763. doi: 10.1056/NEJMra002974
 50. Ünlü O, Zuily S, Erkan D. The clinical significance of antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2016;3(2):75-84. doi: 10.5152/eurjrheum.2015.0085
 51. Petri M, Rheinschmidt M, Whiting-O'Keefe Q, Hellmann D, Corash L. The frequency of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus. A study of sixty consecutive patients by activated partial thromboplastin time, Russell viper venom time, and anticardiolipin antibody level. *Ann Intern Med.* 1987;106:524-531. doi: 10.7326/0003-4819-106-4-524
 52. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Clarke A, et al. Autoantibodies as biomarkers for the prediction of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1726-1732. doi: 10.1136/ard.2010.148502
 53. Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: A perspective from the blood coagulation system. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576. doi: 10.1177/10760296221088576
 54. Leal Rato M, Bandeira M, Romão VC, Aguiar de Sousa D. Neurologic manifestations of the antiphospholipid syndrome –

- an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(8):41. doi: 10.1007/s11910-021-01124-z
55. Mendes GNN, Morais ABCG, Gioia LC, Jacquin G, Poppe AY, Soga FH, et al. Neurovascular complications of antiphospholipid syndrome: A narrative review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(12):1-7. doi: 10.1055/s-0044-1793932
 56. Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, Perry L, FitzGerald J, Charles-Schoeman C, et al. A Panel of biomarkers associates with increased risk for cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(4):209-220. doi: 10.1002/acr2.11223
 57. Suszek D, Popławska M, Prośniak J, Siemienieć K, Przeniosło K, Wallach W, et al. A novel approach to cardiovascular events in patients with systemic lupus erythematosus: Risk factor assessment and treatment analysis. *Rheumatol Int.* 2025;45(6):139. doi: 10.1007/s00296-025-05894-4
 58. Choi MY, Guan H, Yoshida K, Paudel M, Kargere BA, Li D, et al. Personalizing cardiovascular risk prediction for patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2024;67:152468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152468
 59. Lai CH, Hsieh CY, Barnado A, Huang LC, Chen SC, Tsai LM, et al. Outcomes of acute cardiovascular events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(6):1355-1363. doi: 10.1093/rheumatology/kez456
 60. Rossides M, Simard JF, Svenungsson E, von Euler M, Arkema EV. Mortality and functionality after stroke in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1590-1596. doi: 10.3899/jrheum.170241
 61. Tsai JD, Lin CL, Lin CC, Sung FC, Lue KH. Risk of epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus — a retrospective cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1635-1643. doi: 10.2147/NDT.S64323
 62. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerker B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* 2005;64(12):2102-2107. doi: 10.1212/01.WNL.0000165959.98370.D5
 63. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, et al.; Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Short-term outcome of neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus upon enrollment into an international inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008;59(5):721-729. doi: 10.1002/art.23566
 64. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al.; Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). Prospective analysis of neuropsychiatric events in an international disease inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):529-535. doi: 10.1136/ard.2008.106351
 65. Wang IK, Muo CH, Chang YC, Liang CC, Lin SY, Chang CT, et al. Risks, subtypes, and hospitalization costs of stroke among patients with systemic lupus erythematosus: A retrospective cohort study in Taiwan. *J Rheumatol.* 2012;39(8):1611-1618. doi: 10.3899/jrheum.111510
 66. Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, Arkema EV. Stroke in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open.* 2015;1:e000168. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000168
 67. Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2016;47:943-950. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012052
 68. Gu MM, Wang XP, Cheng QY, Zhao YL, Zhang TP, Li BZ, et al. A meta-analysis of cardiovascular events in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* 2019;48(5):505-520. doi: 10.1080/08820139.2019.1567534
 69. Urowitz MB, Gladman DD, Anderson NM, Su J, Romero-Diaz J, Bae SC, et al. Cardiovascular events prior to or early after diagnosis of systemic lupus erythematosus in the systemic lupus international collaborating clinics cohort. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000143. doi: 10.1136/lupus-2015-000143
 70. Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, Sjowall C, Simard JF. Stroke in systemic lupus erythematosus: A Swedish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1544-1549. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210973
 71. Avina-Zubieta JA, To F, Vostretsova K, De Vera M, Sayre EC, Esdaile JM. Risk of myocardial infarction and stroke in newly diagnosed systemic lupus erythematosus: A general population-based study. *Arthritis Care Res.* 2017;69:849-856. doi: 10.1002/acr.23018
 72. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus: Results from an international inception cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(10):1478-1487. doi: 10.1002/acr.23509
 73. Chang KC, Lin CH, Chen PL, Wu YH, Hou CW, Huang JA. Severe lupus flare is associated with a much higher risk of stroke among patients with SLE. *Int J Stroke.* 2023;118:957-964. doi: 10.1177/17474930231174227
 74. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
 75. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762
 76. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213
 77. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: Meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008
 78. Liu D, Li X, Zhang Y, Kwong JS, Li L, Zhang Y, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine are associated with reduced cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:1685-1695. doi: 10.2147/DDDT.S166893
 79. Pawlak-Buś K, Leszczyński P. Hydroxychloroquine as an important immunomodulator: A novel insight into an old drug. *Pol Arch Intern Med.* 2024;134(1):16656. doi: 10.20452/pamw.16656

Пизова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7465-0677>

Пизов А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0522-675X>

Влияние олокизумаба на боль, оценку активности болезни пациентом, нарушение функции и утомляемость у больных ревматоидным артритом: метаанализ рандомизированных и наблюдательных исследований

А.Е.Каратеев¹, А.А. Баранов², М.А. Королев³, Н.А. Лапкина², Е.Ю. Полищук¹, В.А. Вороненко⁴, А.Н. Егорова⁴, А.М. Лила^{1,5}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5
³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Арбузова, 6
⁴АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1
⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Олокизумаб (ОКЗ) — моноклональное антитело, связывающее интерлейкин 6 в плазме крови и тем самым оказывающее выраженное противовоспалительное действие при ревматоидном артрите (РА). Подавляя активность РА, ОКЗ значительно снижает выраженность основных симптомов РА, которые относятся к параметрам, оцениваемым самим пациентом (ПОСП).

Цель исследования — оценить влияние олокизумаба на параметры, оцениваемые самим пациентом, по данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований.

Материалы и методы. Мы провели поиск публикаций за период с января 2014 г. по июнь 2025 г. в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, eLibrary по ключевым словам «олокизумаб», «ревматоидный артрит», «patients reported outcomes»: боль, PtGA, HAQ-DI, FACIT-F. В дальнейшем был проведен метаанализ серии исследований, соответствующих критериям отбора, в которых, помимо других показателей эффективности ОКЗ, изучалось его влияние на ПОСП: интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале и числовой рейтинговой шкале), оценку активности болезни пациентом (ОАБП), нарушение функции по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index) и утомляемость (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue)). Оценивалась эффективность ОКЗ в наиболее часто используемом режиме — подкожные инъекции 64 мг каждые 4 нед.

Результаты. Для проведения метаанализа было отобрано 5 РКИ II–III фазы и 4 наблюдательных исследования в реальной клинической практике ($n=3013$). Согласно полученным данным, через 12 и 24 нед. от начала терапии на фоне лечения ОКЗ отмечалась выраженная положительная динамика ПОСП. Так, динамика (средняя разность) боли к 24-й нед. составила $-33,29$ (95% доверительный интервал (95% ДИ): $-39,53$; $-27,07$); ОАБП к 24-й нед. $-28,62$ (95% ДИ: $-33,87$; $-23,37$), индекса HAQ к 12-й нед. $-0,24$ (95% ДИ: $-0,35$; $-0,13$), FACIT-F к 24-й нед. $8,80$ (95% ДИ: $5,81$; $11,79$). Полученные данные имели умеренную или высокую гетерогенность (показатель $I^2>25\%$). Динамика ПОСП в РКИ и наблюдательных исследованиях носила однонаправленный и близкий характер.

Заключение. ОКЗ оказывает статистически значимое позитивное влияние на ПОСП при РА. ОКЗ может рассматриваться как эффективное средство для лечения больных РА с хронической болью и утомляемостью. **Ключевые слова:** метаанализ, ревматоидный артрит, олокизумаб, PROs, боль, оценка пациентом активности болезни, функция, утомляемость

Для цитирования: Каратеев АЕ, Баранов АА, Королев МА, Лапкина НА, Полищук ЕЮ, Вороненко ВА, Егорова ЕН, Лила АМ. Влияние олокизумаба на боль, оценку активности болезни пациентом, нарушение функции и утомляемость у больных ревматоидным артритом: метаанализ рандомизированных и наблюдательных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):149–159.

IMPACT OF OLOKIZUMAB ON PAIN, PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL IMPAIRMENT, AND FATIGUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED AND OBSERVATIONAL STUDIES

Andrey E. Karateev¹, Andrey A. Baranov², Maxim A. Korolev³, Natalya A. Lapkina², Elena Yu. Polishchuk¹, Vasily A. Voronenko⁴, Alina N. Egorova⁴, Aleksander M. Lila^{1,5}

Olokizumab (OKZ) is a monoclonal antibody that binds interleukin 6 in the blood plasma, thereby exerting a pronounced anti-inflammatory effect in rheumatoid arthritis (RA). In addition to its effect on RA disease activity, OKZ significantly reduces the severity of key RA symptoms, which are referred to as patient-reported outcomes (PROs).

The aim — to evaluate the effect of olokizumab on patient-reported outcomes using data from a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies.

Materials and methods: We searched PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, and eLibrary for publications from January 2014 to June 2025 using the keywords “olokizumab”, “rheumatoid arthritis”, and “patient-reported outcomes”: pain, PtGA, HAQ-DI, and FACIT-F. A meta-analysis was then conducted of a series of studies that met the selection criteria. In addition to the effect of OKZ on RA disease activity, it also examined its effect on PROs: pain (visual analog scale, 0–100 numeric rating scale), patient global assessment (PtGA), functional impairment (HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index)), and fatigue (FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue)). The efficacy of OKZ in the most commonly used regimen — subcutaneous injections of 64 mg every 4 weeks — was assessed.

¹V.A. Nasonova
Research Institute
of Rheumatology

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5
³Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630117, Russian Federation, Novosibirsk, Arbuzova str., 6
⁴JSC R-Pharm 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, korpus 1
⁵Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 20.02.2026
Принята 11.03.2026

Results. Five phase II–III RCTs and four observational studies in real-world clinical practice ($n=3013$) were selected for the meta-analysis. According to the data obtained, significant positive dynamics in PROs were observed after 12 and 24 weeks from the start of therapy with OKZ treatment. Thus, pain dynamics by 24 weeks (mean difference) was -33.29 (95% confidential interval (95% CI): -39.53 ; -27.07), PtGA dynamics at 24 weeks was -28.62 (95% CI: -33.87 ; -23.37), HAQ-DI dynamics at 12 weeks was -0.24 (95% CI: -0.35 ; -0.13), and FACIT-F at 24 weeks was 8.80 (95% CI: 5.81 ; 11.79). The data obtained had moderate to high heterogeneity (I^2 index $>25\%$). The dynamics of PROs in RCTs and observational studies were unidirectional and similar.

Conclusion. OKZ has a significant positive effect on PROs in RA. OKZ can be considered as an effective treatment for patients with RA, chronic pain, and fatigue.

Key words: meta-analysis, rheumatoid arthritis, olokizumab, PROs, pain, patient-assessed disease activity, function, fatigue

For citation: Karateev AE, Baranov AA, Korolev MA, Lapkina NA, Polishchuk EYu, Voronenko VA, Egorova AN, Lila AM. Impact of olokizumab on pain, patient global assessment of disease activity, functional impairment, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):149–159 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2026-149-159

Главной целью лечения ревматоидного артрита (РА), согласно общепризнанной стратегии лечения до достижения цели, является достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА) заболевания [1]. Кроме этого, терапия должна обеспечивать существенное улучшение качества жизни пациента [2, 3]. Приемлемое качество жизни определяется, прежде всего, отсутствием или минимальной выраженностью основных симптомов РА, вызывающих наибольшее беспокойство, которые входят в число параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП/PROs (patient reported outcomes)). К ним относятся такие мучительные проявления болезни, как хроническая боль, нарушение функции и усталость. Успешный контроль этих симптомов является принципиальным критерием эффективности терапии РА с точки зрения пациента. Поэтому выбор базисной терапии для лечения РА зависит не только от возможности достижения ремиссии/НВА, но и от способности препарата максимально быстро улучшать ПОСП [4, 5]. Это особенно важно, поскольку даже при достижении ремиссии/низкой активности РА у 20–50% пациентов сохраняются резидуальные боль и усталость [6].

Согласно современным представлениям, развитие симптомов при РА носит комплексный характер. Так, основными элементами патогенеза хронической боли при РА являются повреждение ткани сустава, вызванное аутоиммунной реакцией и воспалением, периферическая сенситизация ноцицепторов, ноципластические процессы и центральная сенситизация, а также психоэмоциональные нарушения (депрессия, тревога, катастрофизация) [1, 7].

Важную роль в развитии боли, усталости и психоэмоциональных нарушений при РА играет повышенный уровень интерлейкина (ИЛ) 6. Этот цитокин секретируется макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами, фибробластоподобными синовиоцитами, тучными клетками, Т- и В-лимфоцитами. Контактируя со специфическим рецептором

ИЛ-6 (ИЛ6Р- α) и гликопротеином 130 (gp130), ИЛ-6 через сигнальный путь JAK1, JAK2, TYK2/STAT1,3 активирует экспрессию ряда генов, ответственных за синтез медиаторов боли и нейротрансмиттеров. ИЛ-6 способен активировать периферические болевые рецепторы и взаимодействовать с центральными структурами ноцицептивной системы (через клетки микроглии и резидентные макрофаги), вызывая гипералгезию. Имеются данные о том, что ИЛ-6 может участвовать в развитии т. н. невоспалительной боли, характерной для фибромиалгии [8, 9].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие эффекты ИЛ-6, в настоящее время являются одними из наиболее популярных средств для лечения РА. Для этих препаратов показан высокий терапевтический потенциал в отношении достижения и удержания ремиссии/НВА. Кроме того, ингибиторы ИЛ-6 обладают значительным симптоматическим действием, по выраженности которого они не уступают другим ГИБП или превосходят их [8, 10].

Олокизумаб (ОКЗ) — гуманизированное моноклональное антитело IgG4к, которое связывает ИЛ-6 в плазме крови и предотвращает формирование сигнального комплекса ИЛ-6 + ИЛ-6Р + gp130, тем самым прерывая каскад провоспалительных реакций. Эффективность ОКЗ при лечении РА была подтверждена в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — CREDO I, CREDO II, CREDO III — в сравнении с плацебо и ингибитором фактора некроза опухоли (ФНО) α адалимумабом, а также соответствующими метаанализами [11–14].

Важно отметить, что ОКЗ показал хорошую эффективность и в отношении основных ПОСП — боли, оценки активности болезни пациентом (ОАБП), нарушения функции и усталости. В частности, преимущество комбинации ОКЗ и метотрексата (МТ) в сравнении с комбинацией плацебо и МТ по уменьшению боли, ОАБП, улучшению функционального статуса (по индексу

HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) и снижению усталости (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)) было продемонстрировано в работе Е.Л. Насонова и соавт. [15] Недавно проведенное наблюдательное исследование ПРОЛОГ также показало хорошие результаты применения ОКЗ в отношении основных симптомов РА, включая признаки центральной сенситизации (по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory)) [16].

Для подтверждения эффективности ОКЗ в отношении основных ПОСП нами был проведен метаанализ РКИ и наблюдательных исследований, в которых этот препарат применялся в стандартной дозировке, наиболее широко используемой в реальной практике, – подкожные инъекции 64 мг каждые 4 нед. (64 мг к4н) в комбинации с МТ.

Методология

Систематический обзор и метаанализ были выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. Электронный поиск публикаций за период с января 2014 г. по июнь 2025 г. осуществлялся в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: олокизумаб, ревматоидный артрит и PROs (боль, PtGA, HAQ-DI, FACIT-F). Результаты лечения оценивались через 12 и 24 нед.

Критерии включения:

1. РКИ (фазы II–III), в которых сравнивались ОКЗ и плацебо у взрослых пациентов с РА, где по крайней мере одна конечная точка представляла собой ПОСП.
2. Открытые или наблюдательные исследования ОКЗ при РА в условиях реальной практики, в которых представлены данные по динамике ПОСП.
3. Исследования, опубликованные в виде журнальных статей на английском или русском языке.

Критерии исключения:

1. Неоригинальные публикации (например, обзоры, комментарии к статьям), исследования и описания случаев заболеваний, отличных от РА, исследования с участием здоровых добровольцев, исследования, в которых не сообщалось о ПОСП.
2. Исследования с неполными или недостаточными данными о результатах.
3. Тезисы научных конференций.
4. Исследования, выполненные на животных.

Два независимых рецензента проверяли названия статей и аннотации, а также оценивали полные тексты статей на соответствие критериям отбора. Разногласия разрешались путем обсуждения.

Результаты поиска

В системах PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane нами было выявлено 50 публикаций, соответствующих выбранным ключевым словам. Из анализа были исключены 11 исследований, не связанных с РА (например, применение ОКЗ при COVID-19, ревматической полимиалгии и системной склеродермии, у здоровых добровольцев),

Поиск исследований по базам данных и регистрам



Рис. 1. Схема отбора публикаций в соответствии с критериями PRISMA 2020: РА – ревматоидный артрит; ОКЗ – олокизумаб; ПОСП – параметры, оцениваемые самим пациентом

8 доклинических исследований, 21 обзор/краткое упоминание о препарате ОКЗ и 2 долгосрочных расширенных исследований без первичных данных по ПОСП.

В итоге в анализ были включены 5 РКИ (два – II фазы, три – III фазы) [15, 17–20] и 3 наблюдательных исследования, выполненных в условиях реальной клинической практики [16, 21–23]. Из 83 русскоязычных публикаций, найденных в системе eLibrary, было включено одно дополнительное наблюдательное исследование (Давидьян С.Ю. и соавт. [24]). Таким образом, суммарно анализ проводился по данным 9 исследований. Схема отбора источников данных в соответствии с критериями PRISMA 2020 представлена на рисунке 1.

Получение данных

В анализ включены результаты двух 24-недельных РКИ II фазы для оценки эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с РА и недостаточным ответом на ингибиторы ФНО-α. Поскольку в исследованиях III фазы и в реальной практике ОКЗ применяется в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) и 64 мг к4н, для обоих исследований включались только результаты оценки применения ОКЗ в дозе 64 мг к4н. В качестве поисковых конечных точек в этих исследованиях оценивалась динамика индекса HAQ в сравнении с исходным уровнем [17, 18].

Также анализировались результаты трех РКИ III фазы программы CREDO. В РКИ CREDO I включено

428 пациентов с недостаточным ответом на МТ, оценивались эффективность и безопасность ОКЗ к4н и к2н в сравнении с плацебо. В CREDO II было включено 1648 пациентов; по своему дизайну исследование было аналогично CREDO I. Исследование CREDO III включало 368 пациентов с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α . Длительность всех трех исследований составила 24 нед. В этих работах в качестве поисковых конечных точек оценивалась динамика боли, ОАБП, индекса НАQ и FACIT-F за 12 и 24 нед. Помимо динамики данных показателей, в статьях представлены доли пациентов с уменьшением выраженности боли на 30 и 50% и с уровнем боли <10 , <20 и <40 мм. Оценивались также показатели качества жизни по опросникам SF-36 (Short Form 36) и EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions), не включенные в данный анализ [15, 19, 20].

Накопленный за период после регистрации препарата опыт применения ОКЗ в реальной практике обобщен в ряде публикаций по результатам наблюдательных исследований. Следует отметить, что наблюдательные исследования отражают сложившуюся клиническую практику применения ОКЗ в режиме к4н (у 83,7% пациентов) [25]. В связи с этим в своей работе мы оценивали именно этот режим терапии. Кроме того, мы включили в анализ только те наблюдательные исследования, в которых в качестве критериев эффективности терапии использовались ПОСП. В исследование А.В. Федоровой и соавт. [21, 22] включено 19 пациентов, ранее ответивших на ритуксимаб, которые были переведены на ОКЗ в связи с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях. Исследование ПРОЛОГ, посвященное оценке симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных, включало 144 пациента и предусматривало оценку динамики боли, ОАБП и FACIT-F [16]. В исследование Т.А. Лисицыной и соавт. [23] было включено 49 пациентов с РА в сочетании с депрессией разной степени выраженности, у которых в дополнение к основному конечным точкам, включавшим DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), а также динамику симптомов депрессии, определялась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В исследовании С.Ю. Давидьян и соавт. [24] анализировались результаты применения ОКЗ у пациентов с РА средней и высокой степени активности, включая его влияние на динамику боли.

Данные систематически извлекались с использованием предварительно протестированной формы извлечения, включавшей:

- Описание дизайна исследования и подробное описание публикации.
- Демографические данные участников (возраст, пол, продолжительность РА).
- Особенности вмешательства (доза ОКЗ, схема применения, сопутствующие препараты).
- Результаты по ПОСП: исходные значения и изменения на 12-й и 24-й нед. выраженности боли, ОАБП, индексов НАQ и FACIT-F.

Оценка боли и ОАБП в рамках исследований проводилась с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) и ВАШ, с помощью которых пациенты самостоятельно отмечали выраженность болевых ощущений и ОАБП; при этом более высокий показатель свидетельствовал о худшем самочувствии. Для данного метаанализа

значения оценки по ЧРШ и ВАШ представлены в мм. Опросник НАQ используется для оценки функционального статуса и включает 20 вопросов, посвященных 8 аспектам повседневной деятельности. Шкала FACIT-F состоит из 40 пунктов и используется для оценки выраженности утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь пациентов. Более высокий показатель FACIT-F соответствует меньшей утомляемости пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программной среды R (версия 4.4.1) с применением пакетов meta и metafor. Основной целью метаанализа являлась оценка эффективности ОКЗ в отношении ПОСП по сравнению с плацебо (в рКИ), либо с исходным уровнем (в наблюдательных исследованиях реальной клинической практики). Оценивались изменения боли, ОАБП, индекса НАQ и FACIT-F на 12-й и 24-й нед. терапии. Для каждого параметра определялись средние значения, стандартные отклонения либо стандартные ошибки, размер выборки. В случаях, когда данные были представлены в виде медианы и межквартильного разброса, значения преобразовывались в средние и стандартные отклонения с использованием метода Wan. Для объединения данных использовалась средняя разность с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Объединение эффектов проводилось с использованием модели случайных эффектов по методу DerSimonian – Laird, который учитывал клиническую и методологическую гетерогенность между исследованиями (различия в дизайне, дозах, популяциях и длительности наблюдения). Степень гетерогенности оценивалась по показателю I^2 и критерию χ^2 . Полученные результаты интерпретировались следующим образом: при значении $I^2=0-25\%$ гетерогенность расценивалась как низкая, при 25–50% – как умеренная, при $\geq 50\%$ – как высокая. Результаты метаанализа представлены в виде форест-диаграмм для каждого ПОСП с отдельной визуализацией по временным точкам и схемам дозирования.

Результаты

В итоговый метаанализ были включены два исследования II фазы [17, 18], исследования III фазы [15, 19, 20], составлявшие программу CREDO, а также 4 наблюдательных исследования [16, 21–24]. Помимо первичных и вторичных точек, в этих исследованиях оценивалось влияние ОКЗ на четыре ключевых ПОСП: боль, ОАБП, индекс НАQ, FACIT-F. Все исходы анализировались на 12-й и 24-й нед. терапии для режима дозирования ОКЗ 64 мг к4н. Ниже представлены результаты оценки данных показателей.

Боль

Был проведен анализ динамики выраженности боли для ОКЗ в режиме 64 мг к4н в исследованиях CREDO I–III и трех наблюдательных исследованиях к 12-й и 24-й нед. по сравнению с исходной оценкой.

В метаанализ динамики выраженности боли к 12-й нед. были включены три рКИ CREDO I–III, в которых ОКЗ 64 мг к4н сравнивался с плацебо. Объединенный анализ показал, что терапия ОКЗ сопровождалась

статистически значимым снижением интенсивности боли по сравнению с плацебо со средней разностью $-13,9$ мм по ВАШ (95% ДИ: $-19,5$; $-8,3$; $p < 0,001$; рис. 2). Во всех включенных исследованиях эффект был направлен в пользу ОКЗ, при этом 95% ДИ не пересекали нулевое значение.

Анализ суммарного изменения выраженности боли к 24-й нед. относительно исходного уровня включал данные трех РКИ (CREDO I–III) и трех наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Суммарное среднее снижение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем составило $-33,3$ мм (95% ДИ: $-39,5$; $-27,1$; $p < 0,001$; рис. 3), что свидетельствует о выраженном и клинически значимом уменьшении боли на фоне терапии

ОКЗ. Все включенные исследования продемонстрировали уменьшение боли, несмотря на различия в дизайне и характеристиках популяций. Длительность исследования С.Ю. Давидьян и соавт. составила 12 нед., поэтому в анализ динамики боли к 24-й нед. его результаты не включались.

Оценка активности болезни пациентом

Снижение ОАБП также было статистически и клинически значимым. В метаанализ изменений выраженности ОАБП к 12-й нед. были включены РКИ CREDO I–III. Показано, что терапия ОКЗ сопровождалась статистически значимым снижением ОАБП по сравнению с плацебо

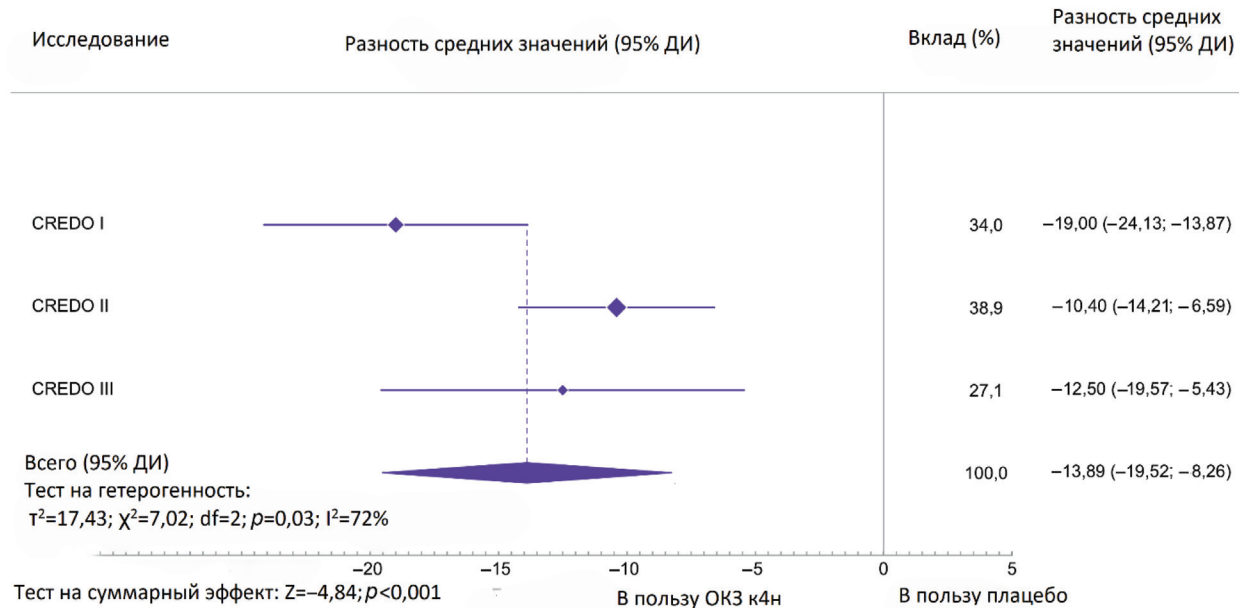


Рис. 2. Средние значения разности для боли на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

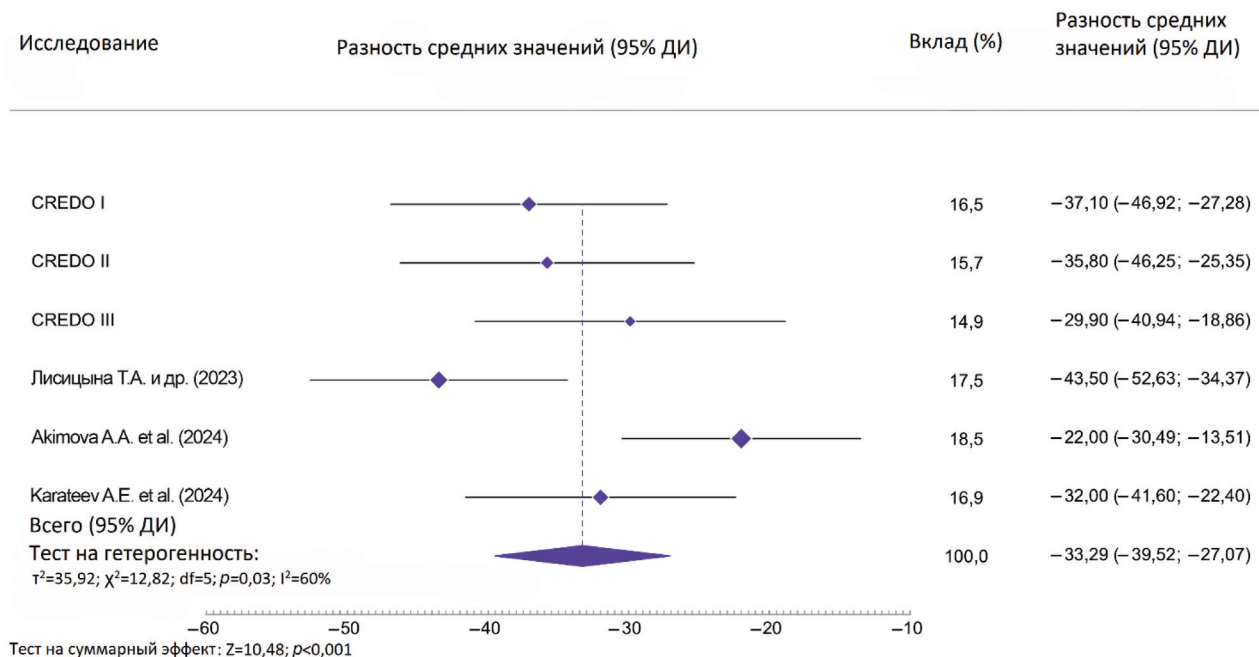


Рис. 3. Средние значения разности для боли на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

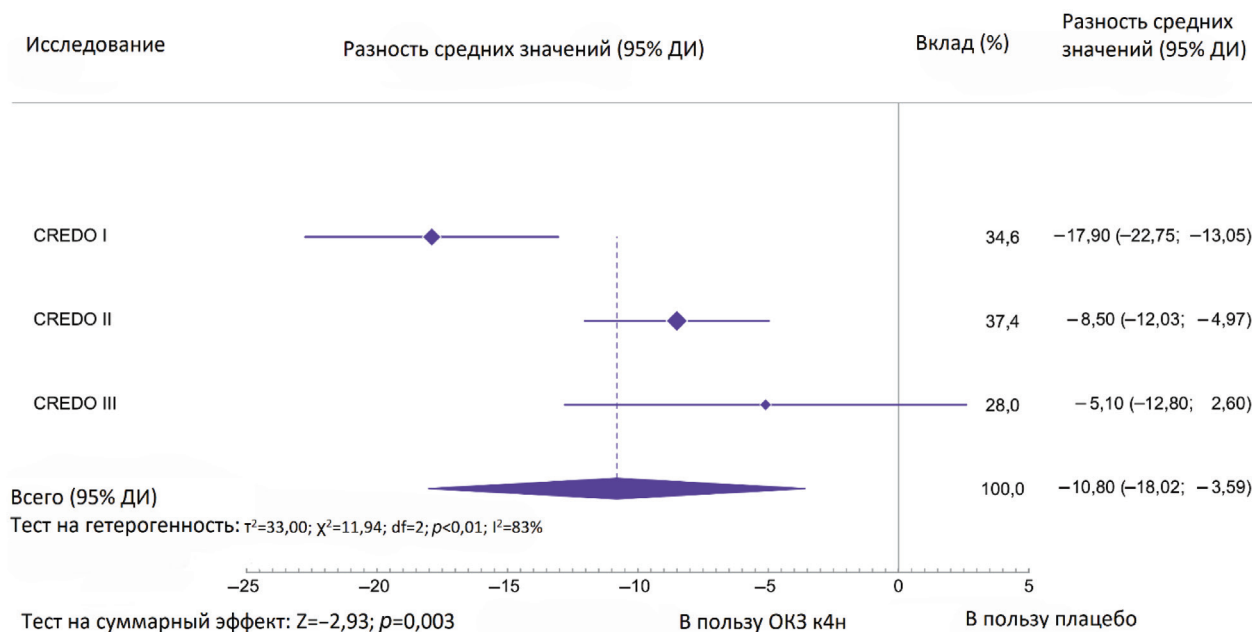


Рис. 4. Средние значения разности для оценки активности болезни пациентом на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

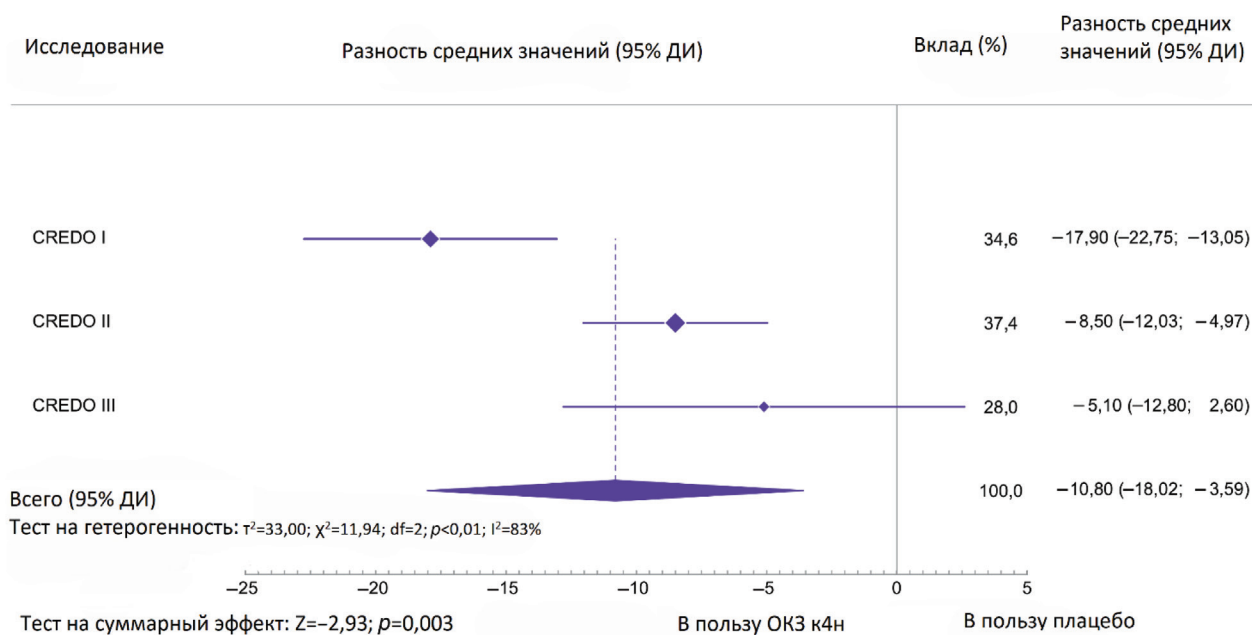


Рис. 5. Средние значения разности для оценки активности болезни пациентом на фоне применения олокизумаба 64 мг каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

со средней разностью $-10,0$ мм по ВАШ (95% ДИ: $-17,6$; $-2,4$; $p=0,003$; рис. 4). Во всех включенных исследованиях эффект был направлен в пользу ОКЗ; 95% ДИ пересекает нулевое значение только в исследовании CREDO III, что, вероятно, связано с более тяжелым течением РА с отсутствием ответа на ингибиторы ФНО- α , у пациентов, включенных в исследование.

Анализ суммарного изменения ОАБП к 24-й нед. относительно исходного уровня включал данные трех РКИ (CREDO I–III) и двух наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Суммарное среднее снижение ОАБП по сравнению с исходным уровнем составило

$-28,62$ мм (95% ДИ: $-33,9$; $-23,4$; $p<0,001$; рис. 5), что свидетельствует о клинически значимом улучшении по ОАБП на фоне терапии ОКЗ. Улучшение было отмечено во всех представленных исследованиях.

Индекс HAQ

Анализ динамики индекса HAQ на фоне применения ОКЗ 64 мг к4н в сравнении с плацебо проводился на основе данных исследований II и III фазы.

В метаанализ изменений функционального статуса по индексу HAQ к 12-й нед. терапии были включены

5 РКИ (2 исследования II фазы и CREDO I–III). Анализ проводился для режима ОКЗ 64 мг к4н в сравнении с плацебо. В исследованиях II фазы анализировали применение ОКЗ в дозе 64 мг к4н.

Объединенный анализ показал, что применение ОКЗ сопровождалось статистически значимым улучшением функционального статуса по сравнению с плацебо. Средняя разность изменений индекса HAQ составила $-0,24$ (95% ДИ: $-0,35; -0,13$; $p < 0,001$; рис. 6), что соответствует клинически значимому снижению степени функциональных нарушений.

Во всех включенных исследованиях направление эффекта было одинаковым и указывало на преимущество ОКЗ. При этом величина эффекта варьировала между

исследованиями: наиболее выраженное улучшение наблюдалось в исследовании CREDO I, тогда как в CREDO III и в работе M.C. Genovese и соавт. [17] эффект был менее выраженным, а 95% ДИ включал нулевое значение.

Шкала FACIT-F

В метаанализ изменений утомляемости по FACIT-F к 12-й нед. включены РКИ CREDO I–III. Показано статистически значимое снижение FACIT-F по сравнению с плацебо уже к 15-й нед.: средняя разность составила $3,5$ (95% ДИ: $1,8; 5,2$) для ОКЗ к4н ($p < 0,001$; рис. 7). 95% ДИ включал нулевое значение только в исследовании CREDO III.

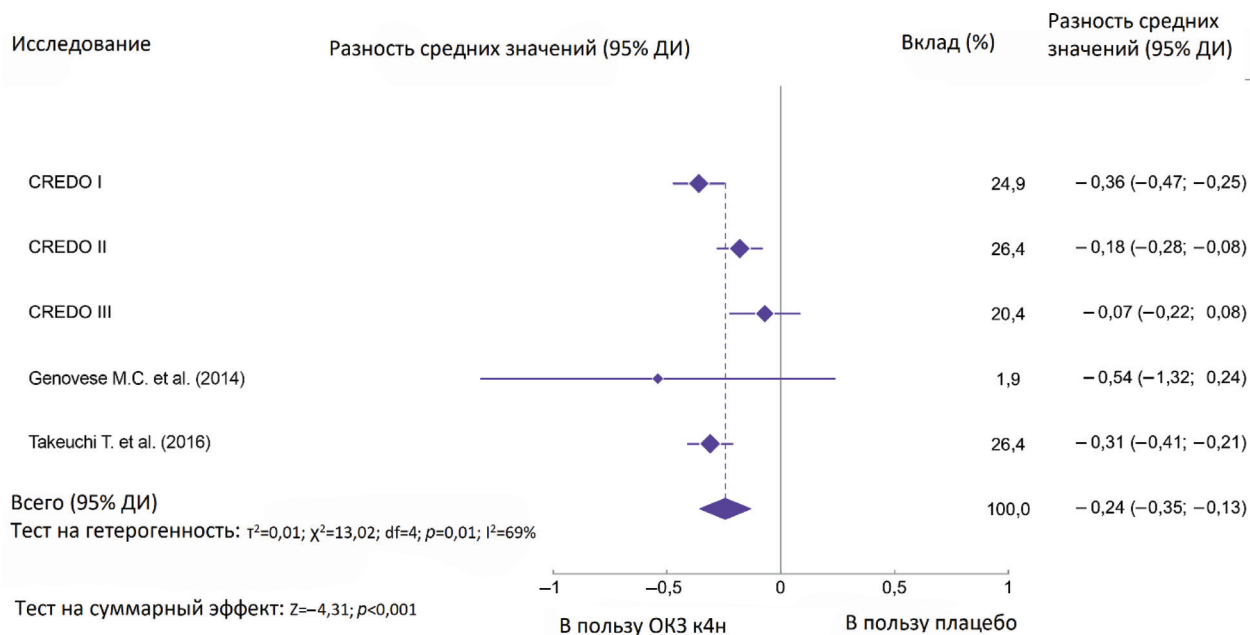


Рис. 6. Средние значения разности индекса HAQ при применении олокизумаба (ОКЗ) каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

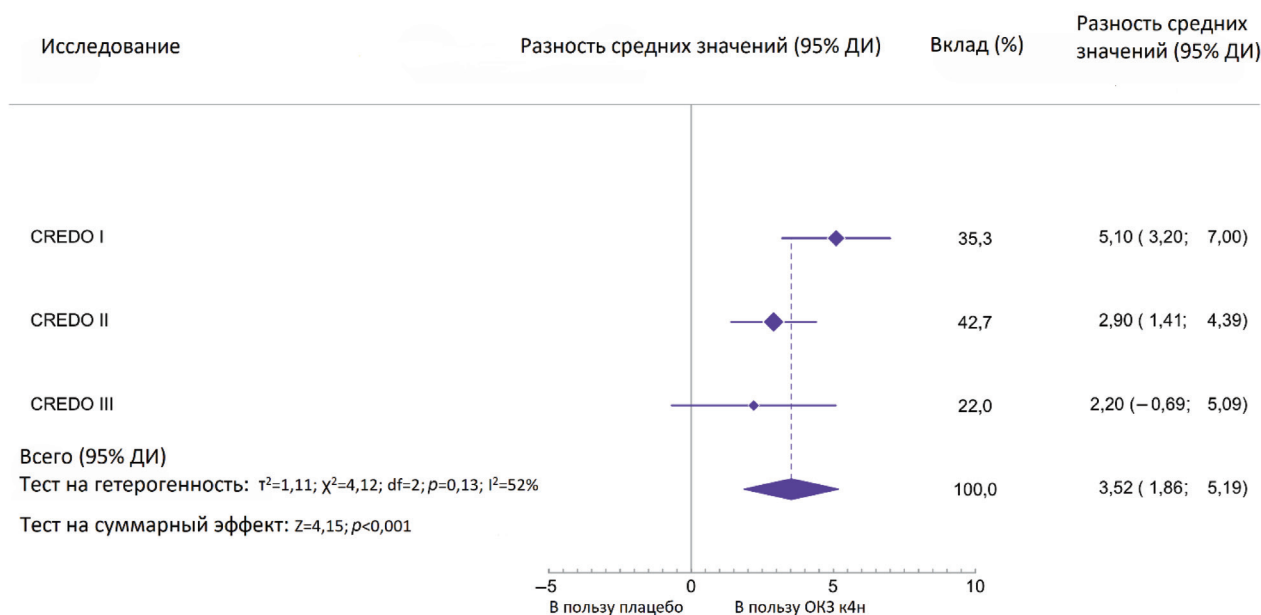


Рис. 7. Средние значения разности значений по шкале FACIT-F при применении олокизумаба (ОКЗ) каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

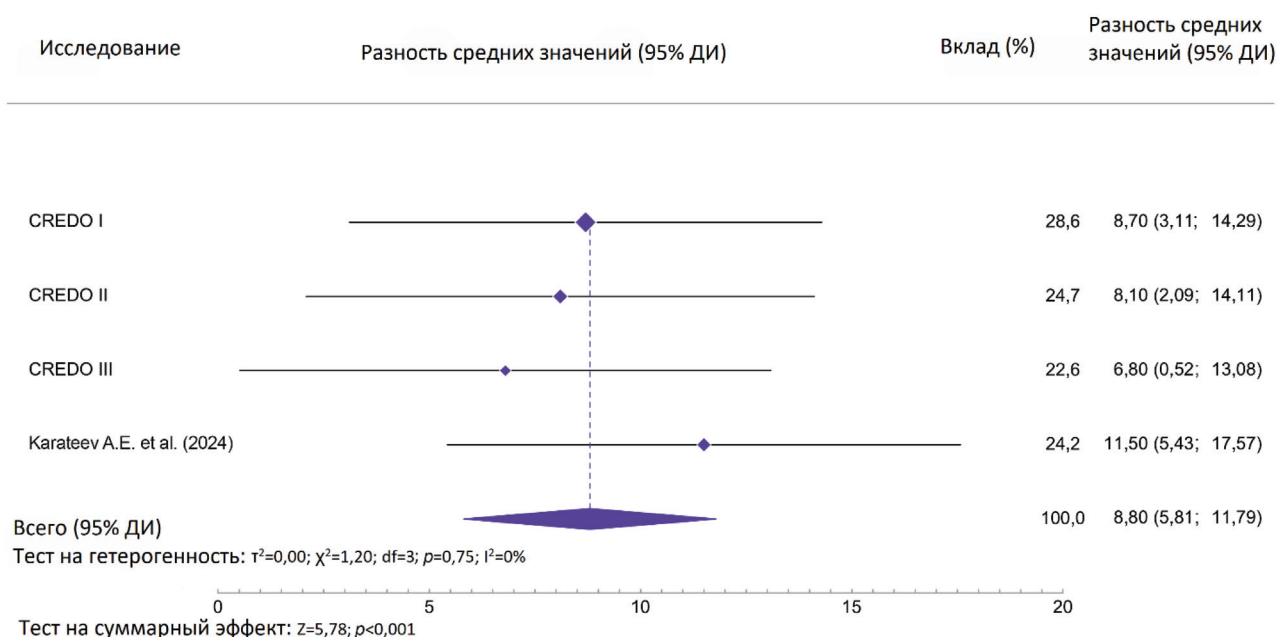


Рис. 8. Средние значения разности значений по шкале FACIT-F при применении олокизумаба каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Анализ суммарного изменения FACIT-F по сравнению с исходным уровнем при анализе исследований CREDO и ПРОЛОГ также показал статистическую значимость, и разность составила 8,8 (95% ДИ: 5,8; 11,8) на 12-й нед. ($p<0,001$; рис. 8). Выявленные изменения представляются клинически значимыми.

Обсуждение

Согласно полученным данным, ОКЗ демонстрирует высокий терапевтический потенциал в отношении контроля основных симптомов РА. Следует отметить, что при оценке выраженности боли, ОАБП, функционального статуса и усталости между исследованиями была выявлена умеренная или высокая гетерогенность. Это может быть связано с тем, что все перечисленные показатели относятся к категории субъективных, которые в большей степени зависят от индивидуального восприятия симптомов пациентом, культурного контекста, ожиданий от терапии и особенностей взаимодействия с медицинским персоналом. В связи с этим вариабельность оценок между исследованиями для ПОСП является ожидаемой и ранее неоднократно описывалась в клинических исследованиях РА. Дополнительным источником гетерогенности могли быть географические различия между включенными исследованиями. В частности, часть РКИ проводилась в ограниченном числе стран (например, CREDO I – в Российской Федерации и Республике Беларусь), тогда как другие исследования программы CREDO и наблюдательные исследования включали пациентов из различных регионов мира (Европа, Северная и Латинская Америка). Различия в клинической практике, доступности предшествующей терапии и базовом уровне функциональных нарушений могли оказывать влияние на абсолютную величину изменений ПОСП.

Несмотря на выявленную гетерогенность, эффект ОКЗ во всех исследованиях был однонаправленным

и клинически значимым, что подтверждает устойчивость полученных результатов. При этом в наблюдательных исследованиях, включенных в анализ, зафиксирована сопоставимая с РКИ динамика ПОСП, что подтверждает эффективность ОКЗ в условиях реальной клинической практики.

ОКЗ демонстрировал высокий анальгетический эффект. При использовании ОКЗ 64 мг к4н через 12 и 24 нед. выраженность боли снизилась более чем в 1,5–2 раза (при исходной оценке в среднем около 60–70 мм по ВАШ). Этот эффект значительно превосходит действие плацебо. Например, в РКИ CREDO I динамика боли в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. составила –31,8 мм, в группе плацебо –12,8 мм по ВАШ; через 24 нед. –37,1 и –21,4 мм по ВАШ соответственно ($p<0,001$). Число больных с уменьшением боли как минимум на 50% составило в группе ОКЗ 52,1%, в группе плацебо – 16,5% ($p<0,001$) [15].

Полученные данные подтверждают важную роль ИЛ-6 в развитии боли. При этом биологическое действие этого цитокина, как предполагается, реализуется не только через воспаление, но и за счет влияния на центральные структуры ноцицептивной системы. Поэтому анальгетический эффект ОКЗ может быть связан как с противовоспалительным действием и уменьшением активации периферических ноцицепторов, так и со снижением выраженности центральной сенситизации [8, 9]. Подтверждением этого могут быть данные исследования ПРОЛОГ ($n=139$), в ходе которого статистически значимое снижение боли, в сравнении с исходным уровнем отмечалось уже на 2-й день после первого введения ОКЗ 64 мг – с 5,7 до 5,5 (по ЧРШ 0–10; $p<0,05$). Очевидно, что в первые дни терапии препарат не мог оказать выраженного противовоспалительного действия, поэтому столь быстрый анальгетический эффект следует связывать с влиянием на центральные механизмы боли. В ходе этого исследования также было показано существенное снижение признаков центральной сенситизации

и симптомов невропатической боли, наличие которых оценивалось с помощью опросников CSI и PainDETECT. Так, число пациентов с CSI > 40 (критерий высоко вероятной центральной сенситизации) после 24 нед. терапии ОКЗ снизилось с 71 до 21% ($p < 0,001$); число пациентов с PainDETECT > 18 (критерий высоко вероятной невропатической боли) — с 21,5 до 13,2% ($p < 0,05$) [16].

Влияние ОКЗ 64 мг к4н на ОАБП было близким по уровню с влиянием на динамику боли во всех исследованиях, что указывает на значительную взаимосвязь данных параметров. Так, исходное среднее значение уровня боли и ОАБП в РКИ CREDO I в группе ОКЗ 64 мг к4н составило $67,4 \pm 18,5$ и $68,5 \pm 14,5$ мм соответственно, динамика через 24 нед. — $37,1 \pm 2,08$ и $36,3 \pm 1,96$ мм соответственно [15].

Наше исследование показало существенное улучшение функции у больных РА на фоне терапии ОКЗ 64 мг к4н. Следует отметить, что средний уровень снижения индекса HAQ (0,24) превышал значение клинически значимого различия (MCID, minimal clinically important difference) для данного показателя, которое составляло $\geq 0,22$. При исходном значении индекса HAQ $1,7-1,8$, зафиксированном в большей части РКИ, статистически значимое снижение этого показателя более MCID на фоне терапии ОКЗ отмечалось у > 50% пациентов. При этом в ряде исследований динамика нарушений функции была существенно выше, чем рассчитанный нами средний показатель. Так, в РКИ CREDO I значение индекса HAQ снизилось в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. на 0,56, в группе плацебо — на 0,2; через 24 нед. — на 0,65 и 0,28 соответственно ($p < 0,0001$) [15].

Это важный результат, поскольку нарушение функции — комплексный параметр, зависящий от многих факторов (боли, скованности, утомляемости, выраженности отека и деформации суставов, снижения мышечной силы и др.) и относящийся к числу основных ПОСП. Нарушение функции, как и боль, является одним из ведущих показателей, определяющих удовлетворенность пациентов лечением. При этом позитивное влияние ОКЗ на функцию отражает комплексный эффект препарата, связанный как с его противовоспалительным действием, так и с влиянием на другие ПОСП, такие как боль и утомляемость [26].

Близкие данные по динамике индекса HAQ при лечении ОКЗ были показаны в работе М. Abuelazm и соавт. [27], представляющей метаанализ 5 РКИ ($n=2277$). Согласно полученным данным, все режимы применения ОКЗ (кроме ОКЗ 240 мг/4 нед.) обеспечивали статистически значимое улучшение функции больных РА в сравнении с плацебо. После 12 нед. терапии динамика индекса HAQ при лечении ОКЗ в среднем составляла $-0,28$ (95% ДИ: $-0,38; -0,18$). Как видно, эти данные хорошо согласуются с нашим результатом.

Еще одним аспектом позитивного влияния ОКЗ на ПОСП являлось существенное снижение выраженности утомляемости, оцениваемой по опроснику FACIT-F. Сле-

дует отметить, что средняя динамика данного показателя, рассчитанная в ходе метаанализа, более чем в 2 раза превосходит MCID, которое составляет ≥ 4 . Например, в РКИ CREDO I динамика FACIT-F (при исходном значении $26,7-27,1$) в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. составила 8,7, в группе плацебо — 3,6; через 24 нед. — 10,6 и 3,7 соответственно ($p < 0,05$) [15].

Хороший эффект ОКЗ в отношении утомляемости представляется важным для клинической практики, поскольку этот ПОСП относится к числу наиболее тягостных для пациентов и резистентных к проводимой базисной противовоспалительной терапии [28]. Так, по данным систематического обзора М. Ishida и соавт. [29], частота резидуальной утомляемости у пациентов с РА, достигших ремиссии (как по критериям Boolean, так и по DAS28), превышает 50%. Частота выраженной (≥ 40 мм по ВАШ) утомляемости у пациентов с ремиссией/НВА по DAS28 достигает 28%.

Как и значение индекса HAQ, уровень утомляемости определяется различными проявлениями РА, включающими системное аутоиммунное воспаление, функциональные и психоэмоциональные нарушения. Значительное снижение этого симптома при лечении ОКЗ отражает многоплановое воздействие ингибитора ИЛ-6 на основные (воспалительные и невоспалительные) проявления РА.

Таким образом, лечение ОКЗ позволяет не только добиться ремиссии/НВА РА, но и существенно снизить выраженность основных ПОСП, что определяет значительное улучшение качества жизни и высокий уровень удовлетворенности лечением пациентов. Полученные нами данные позволяют рассматривать ОКЗ как один из наиболее приемлемых препаратов для лечения РА, особенно у пациентов с выраженной хронической болью и утомляемостью.

Прозрачность исследования

Работа подготовлена при поддержке АО «Р-Фарм». 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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Каратеев А.Е., Баранов А.А., Лапкина Н.А.

Интерпретация результатов: Каратеев А.Е., Королев М.А.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Каратеев А.Е., Вороненко В.А., Егорова А.Н.

Критический обзор и редактирование: Вороненко В.А., Егорова А.Н., Полищук Е.Ю.

Общее руководство: Лиля А.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(12):760-769. doi: 10.1038/s41584-024-01169-7
- Singh JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(3):679-689. doi: 10.1016/j.rdc.2022.03.005
- Küçükdeveci AA, Elhan AH, Erdoğan BD, Kutlay Ş, Gökmen D, Ateş C, et al. Use and detailed metric properties of patient-reported outcome measures for rheumatoid arthritis: A systematic review

- covering two decades. *RMD Open*. 2021;7(2):e001707. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001707
5. Duarte C, Ferreira RJO, Santos EJF, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735
 6. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
 7. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic Pain in Patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
 8. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
 9. Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis. *Immunol Res*. 2021;69(1):26-42. doi: 10.1007/s12026-021-09173-9
 10. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
 11. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
 12. Mahmoud AM. Olokizumab's effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Densitom*. 2023;26(1):61-82. doi: 10.1016/j.jocd.2022.12.003
 13. 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
 14. 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: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
 15. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
 16. Karateev AE, Polishchuk EY, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Khlaboshina VN, Lila AM, et al. Olokizumab effect on chronic pain in rheumatoid arthritis: Results of the PROLOGUE observational study. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(10):e15320. doi: 10.1111/1756-185X.15320
 17. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
 18. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
 19. 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
 20. 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
 21. Akimova AA, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Ilina NA, et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Dokl Biochem Biophys*. 2024;518(1):291-299. doi: 10.1134/S1607672924701060
 22. Федорова АВ, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Лetyagina ЕА, Акимова АА, и др. Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Современная ревматология*. 2024;18(3):25-31. [Fedorova AV, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Akimova AA, et al. Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31
 23. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
 24. Давидьян СЮ, Кирюхина НА, Рыбакова ДВ. Опыт применения препарата Олокизумаб (Артлегиа) — нового ингибитора ИЛ-6 у пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой активности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(1):71-77. [Davidyan SY, Kiryukhina NA, Rybakova DV. New IL-6 inhibitor olokizumab (Artlegia) in routine clinical practice in patients with moderate and severe rheumatoid arthritis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2024;19(1):71-77 (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2023_19_1_71
 25. Шестерня ПА, Загребнева АИ, Антипова ОВ, Арбузова ЮВ, Банникова ИГ, Белозерцева ЛВ, и др. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. *Современная ревматология*. 2025;19(2):39-49. [Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, Arbuzova YV, Bannikova IG, Belozertseva LV, et al. Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: Real-world evidence. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):39-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49
 26. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):4-13. doi: 10.1002/acr.20620
 27. Abuelazm M, Ghanem A, Mahmoud A, Brakat AM, Elzeftawy MA, Mamdouh Fayoud A, et al. The efficacy and safety

- of olokizumab for rheumatoid arthritis: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1503–1520. doi: 10.1007/s10067-023-06519-6
28. Choy EH, Dures E. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 5):v1–v2. doi: 10.1093/rheumatology/kez314

29. Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, Sato M, Krupa D, Henry N, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: A systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):789–799. doi: 10.1080/14397595.2017.1416940

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

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

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

Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>

Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Вороненко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6532-8519>

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

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

Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования

А.С. Авдеева, Т.А. Лисицына, А.А. Абрамкин, М.Е. Диатроптов, Е.Л. Насонов

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

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

Контакты: Авдеева Анастасия Сергеевна, 9056249400@mail.ru
Contacts: Anastasia Avdeeva, 9056249400@mail.ru

Поступила 26.01.2026
Принята 11.03.2026

Цель исследования — оценить влияние олокизумаба (ОКЗ) на уровень острофазовых показателей, содержание интерлейкина (ИЛ) 6 и его растворимых рецепторов (рИЛ-6Р) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и коморбидной депрессией.

Материал и методы. Включено 125 больных РА с коморбидной депрессией, из них 102 (81,6%) женщины, средний возраст — $48,5 \pm 12,6$ года; у большинства (86,4%) отмечалась высокая активность РА, а также неэффективность стабильной 12-недельной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП). У 34 (27,2%) пациентов была выявлена неэффективность одного или более генно-инженерных биологических препаратов. На неделе 0 все пациенты рандомизированы методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 ($n=49$) проводилось лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); в группе 2 ($n=51$) — лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психофармакотерапия (ПФТ); в группе 3 ($n=25$) — лечение сБПВП + ПФТ. Продолжительность исследования составила 24 недели. Концентрацию ИЛ-6 в сыворотке крови определяли с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США) и методом иммунохемилюминесценции (ИХЛ) на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария); уровень кальпротектина (КП) и рИЛ-6Р — методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Результаты. Применение ОКЗ сопровождалось статистически значимым снижением по группе в целом уровня С-реактивного белка (СРБ) и КП. Нормализация уровня СРБ отмечалась через 4 недели от начала терапии ($p<0,05$). При сравнении групп пациентов, достигших ($n=50$) и не достигших ремиссии ($n=50$) по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ) к 24-й неделе терапии ОКЗ, отмечены статистически значимые различия по концентрации КП, медиана которой составила 1,54 [1,2; 2,56] и 2,42 [1,5; 4,54] мкг/мл соответственно ($p=0,022$). В то же время уровень СРБ в этих группах существенно не различался: 0,45 [0,2; 0,7] и 0,6 [0,2; 0,9] мг/мл соответственно. Наблюдалось статистически значимое снижение концентрации ИЛ-6 по группе в целом в 5,5 раза после 12 недель и в 3,5 раза после 24 недель терапии. Уровень рИЛ-6Р снижался по группе в целом и среди пациентов с хорошим ответом на терапию ($p<0,05$).

Заключение. Таким образом, на фоне лечения ОКЗ наблюдается снижение уровня острофазовых показателей, КП, ИЛ-6 (при использовании метода ИХЛ) и рИЛ-6Р. КП можно считать более чувствительным маркером для оценки воспаления на фоне терапии ОКЗ по сравнению с СРБ.

Ключевые слова: олокизумаб, ревматоидный артрит, кальпротектин, интерлейкин 6, растворимые рецепторы ИЛ-6

Для цитирования: Авдеева АС, Лисицына ТА, Абрамкин АА, Диатроптов МЕ, Насонов ЕЛ. Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):160–167.

DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS AND INTERLEUKIN 6 LEVELS DURING OLOKIZUMAB THERAPY: RESULTS OF A SINGLE-CENTER RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Anastasia S. Avdeeva, Tatiana A. Lisitsyna, Anton A. Abramkin, Mikhail E. Diatroptov, Evgeny L. Nasonov

The aim — to evaluate the effect of olokizumab (OKZ) on acute-phase reactants, interleukin (IL) 6, and its soluble receptor (sIL-6R) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and comorbid depression.

Material and methods. A total of 125 patients with RA and comorbid depression were included, including 102 (81.6%) women, with a mean age of 48.5 ± 12.6 years. The majority (86.4%) had high RA activity and had failed stable 12-week therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Thirty-four (27.2%) patients had failed one or more biological agents. At week 0, all patients were randomized using the sequential numbers method in a 2:2:1 ratio to one of three groups: Group 1 received treatment with sDMARDs + OKZ 64 mg subcutaneously once every 4 weeks ($n=49$); group 2 — sDMARDs + OKZ 64 mg subcutaneously + psychopharmacotherapy (PPT) ($n=51$); group 3 — sDMARDs + PPT ($n=25$). The study duration was 24 weeks. Serum IL-6 concentrations were determined using xMAP multiplex technology on a Bio-Plex Array System analyzer (Bio-Rad, USA) and immunochemiluminescence assay (ICL) on a Cobas e411 analyzer (Roche, Switzerland).

Results. The use of OKZ was accompanied by a significant decrease in the level of C-reactive protein (CRP) and calprotectin (CP) in the group as a whole; normalization of the CRP level was noted 4 weeks after the start of therapy ($p<0.05$). When comparing the groups of patients who achieved ($n=50$) and did not achieve remission ($n=50$) according to the EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) criteria (according to DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 with CRP determination)) by 24 weeks of OKZ therapy, significant differences were noted in the concentration of CP (respectively, 1.54 [1.2; 2.56] versus 2.42 [1.5; 4.54] $\mu\text{g/ml}$; $p=0.022$) in contrast to CRP (0.45 [0.2; 0.7] versus 0.6 [0.2; 0.9] mg/ml). There was a significant decrease in the concentration of IL-6 in the group

as a whole by 5.5 times after 12 weeks and by 3.5 times after 24 weeks of therapy. The level of sIL-6R decreased in the group as a whole and among patients with a good response to therapy ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the use of OKZ is accompanied by a decrease in the levels of acute-phase reactants, CP, IL-6, and sIL-6R. CP can be considered a more sensitive marker for assessing inflammation during OKZ therapy compared to CRP.

Key words: olokizumab, rheumatoid arthritis, calprotectin, interleukin 6, soluble IL-6 receptors

For citation: Avdeeva AS, Lisitsyna TA, Abramkin AA, Diatropov ME, Nasonov EL. Dynamics of inflammatory markers and interleukin 6 levels during olokizumab therapy: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):160–167 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-160-167

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. РА является наиболее частым и тяжелым хроническим воспалительным заболеванием суставов, распространенность которого в популяции составляет 0,5–1%. Отсутствие эффективной терапии РА приводит к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [2].

Среди провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированными Т-клетками, макрофагами и В-клетками, центральное место в развитии суставной деструкции и системного воспаления занимает интерлейкин (ИЛ) 6 — плейотропный цитокин, имеющий широкий спектр биологической активности и действующий на различные типы клеток [3–8]. Сигнал от ИЛ-6 опосредуется через систему ИЛ-6 рецептора (ИЛ-6Р), состоящего из двух функциональных мембранных протеинов. Существование ИЛ-6Р как в трансмембранной (мИЛ-6Р), так и в растворимой (р) формах (рИЛ-6Р), определяет три основные формы сигнализации ИЛ-6: классическая сигнализация (classical signaling), транс-сигнализация (trans-signalling) и транс-презентация (trans-presentation), или кластерная сигнализация [3].

Повышение уровня ИЛ-6 и его растворимых рецепторов в сыворотке крови коррелирует со стадией РА, концентрацией ревматоидного фактора (РФ), лейкоцитарной инфильтрацией синовиальной ткани, тяжестью деструктивного поражения суставов и дисфункцией эндотелия. В связи с этим значительный интерес представляет класс препаратов, специфичных в отношении как ИЛ-6Р, так и самого ИЛ-6 [9]. Особое внимание привлекают гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-6 — олокизумаб (ОКЗ), специфически связывающийся с сайтом 3 ИЛ-6, ограничивая способность ИЛ-6 формировать гексамерный комплекс и тем самым блокируя активацию сигнального пути JAK-STAT [10, 11]. Фармакокинетические характеристики, эффективность и безопасность ОКЗ при РА были доказаны в трех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) CREDO I–III [12–14] и последующем за ними открытом исследовании, включившем 2104 пациента [15].

Ключевым аспектом лечения пациентов с РА является объективная оценка активности воспаления, для чего анализируется широкий спектр клинических, лабораторных и инструментальных показателей. Одним из ведущих аспектов лабораторной диагностики РА является исследование уровня маркеров воспаления в крови: скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоидного белка, ферритина, прокальцитонина, аполипопротеина AI, кальпротектина (КП) и др. Анализ маркеров воспаления позволяет оценить активность болезни, характер прогрессирования и прогноз

исходов хронического воспалительного процесса, а также эффективность проводимой терапии [16]. Одним из перспективных показателей активности воспаления является КП. КП — нековалентный гетеродимер с молекулярной массой 36,5 кДа, состоящий из двух белковых кальций-связывающих молекул — S100A8 и S100A9 (MRP14/MRP8, кальгранулин A/B). Он оказывает провоспалительный эффект на фагоциты, эндотелиальные клетки *in vitro* и способствует развитию воспалительного процесса *in vivo* [17, 18], является важным медиатором многих регуляторных функций, таких как хемотаксис, активация дегрануляции и фагоцитоза нейтрофилов, ингибция синтеза иммуноглобулинов, пролиферации и дифференцировки клеток [19]. Учитывая стабильность КП при комнатной температуре, легкость его обнаружения в образцах сыворотки и плазмы, роль сывороточного КП в качестве диагностического и прогностического маркера широко обсуждается.

Цель настоящего исследования — оценка влияния олокизумаба на уровень острофазовых показателей, кальпротектина, содержание интерлейкина 6 и его растворимых рецепторов.

Материал и методы

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

Всего в исследование включено 125 человек. Исходно средний возраст пациентов составил $48,5 \pm 12,6$ года, в этой группе было 102 (81,6%) женщины. Все пациенты при включении получали сБПВП, преимущественно метотрексат ($n=68$; 54,4%) и лефлуномид ($n=43$; 34,4%); 82 (65,6%) пациента получали малые дозы глюкокортикоидов (ГК). У 34 (27,2%) пациентов в анамнезе отмечена неэффективность одного или более генно-инженерного биологического препарата, преимущественно ($n=20$; 16%) ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). Истинный «трудный для лечения» («difficult-to-treat») фенотип РА был отмечен у 12 (9,6%) больных.

Пациенты, соответствующие критериям включения и не имеющие критериев невключения, на неделе 0 рандомизировались методом последовательных номеров в соотношении 2:2:1 в одну из трех групп: в группе 1 ($n=49$) проводилось лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно 1 раз в 4 недели (к4н); в группе 2 ($n=51$) — лечение сБПВП + ОКЗ 64 мг подкожно к4н + психофармакотерапия (ПФТ); в группе 3 ($n=25$) — лечение сБПВП + ПФТ.

Продолжительность исследования составила 24 недели. Больные наблюдались ежемесячно. На 12-й и 24-й неделях исследования проводилась оценка эффективности лечения в отношении симптомов депрессии и активности РА. Если пациенты в группе 3 (сБПВП + ПФТ) к 12-й неделе исследования не достигали низкой активности по DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с определением уровня СРБ), им добавлялся к лечению ОКЗ, и они переводились в группу 2. При выбывании пациента из исследования по любой причине вместо него включался новый.

Оценка активности РА и эффективности терапии проводилась ревматологом с помощью индексов DAS28-СРБ, CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index) на каждом визите ежемесячно [20].

Сывороточную концентрацию СРБ и IgM РФ измеряли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия). По инструкции фирмы-изготовителя за верхнюю границу нормы IgM РФ была принята концентрация, равная 15,0 МЕ/мл. Количественное определение антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов (Axis-Shield, Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 ЕД/мл). Уровень КП в сыворотке крови определяли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Bulhmann Laboratories AG» (Швейцария) в мкг/мл; уровень рИЛ-6Р в нг/мл измеряли методом ИФА с помощью коммерческого набора реагентов фирмы «Cloud-Clone Corp» (КНР).

Концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови измерялась с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-Plex Array System (Bio-Rad, США) в составе панели 27 цитокинов (ИЛ-1 β , антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17, Eotaxin, основной фактор роста фибробластов (ФРФ), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), интерферон γ (ИФН- γ), ИФН- γ -индуцируемый белок (IP-10, interferon gamma-induced protein 10), моноцит-хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1), макрофагальный белок воспаления (MIP, macrophage inflammatory protein) 1 α , MIP-1 β , тромбоцитарный фактор роста (ТФР) β , хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (RANTES, regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted), ФНО- α , сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР) в пг/мл и методом иммунохемилюминесценции (ИХЛ) на анализаторе Cobas e411 (Roche, Швейцария) у пациентов и 30 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту. Исследуемые сыворотки хранили при -70°C .

Для статистической обработки результатов использовались методы параметрической и непараметрической статистики программы Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом — Ме [25-й; 75-й процентиля]. При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнение между группами с использованием критерия Манна — Уитни. Статистическую значимость различия частот определяли при помощи

критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная оценка эффективности 24-недельной терапии ОКЗ в сочетании с ПФТ или без нее в отношении активности РА, функциональных ограничений, показателей, оцениваемых самим пациентом (боль, усталость, качество жизни), частоты и выраженности коморбидной депрессии была представлена нами в печати ранее [21]. Целью данного исследования была оценка динамики лабораторных биомаркеров на фоне терапии ОКЗ, в связи с чем пациенты из групп сБПВП + ОКЗ и сБПВП + ОКЗ + ПФТ были объединены в общую группу, а пациенты, получавшие сБПВП + ПФТ, составили группу сравнения. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

До начала терапии 93% пациентов, которым в последующем был назначен ОКЗ, соответствовали высокой воспалительной активности РА; значения индексов DAS28-СРБ и SDAI, частота внесуставных проявлений и концентрация СРБ у них были существенно выше (табл. 1).

На фоне терапии ОКЗ наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение активности заболевания по сравнению с исходным уровнем. К 24-й неделе лечения медиана индекса DAS28-СРБ уменьшилась до 2,57 [1,68; 3,07], SDAI — до 8,04 [3,09; 11,08], CDAI — до 8,0 [3,0; 11,0] баллов. После 24 недель терапии хороший ответ по критериям EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) отмечался у 76 пациентов; удовлетворительный — у 23, не ответил на терапию 1 пациент.

Снижение уровня СРБ (мг/мл) до нормальных показателей наблюдалось уже через 4 недели от начала терапии ($p < 0,05$); в целом по группе уровень СРБ снизился в 59 раз после 12 и 24 недель лечения (рис. 1).

До начала терапии ОКЗ медиана уровня КП у пациентов с РА из группы ОКЗ составила 8,1 [5,14; 13,56] мкг/мл и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения (4,29 [2,04; 8,32] мкг/мл) и у здоровых доноров (1,81 [1,64; 2,98] мкг/мл; $p < 0,001$). Наблюдалась статистически значимая положительная корреляционная взаимосвязь концентрации КП с DAS28-СРБ ($r = 0,27$), SDAI ($r = 0,29$), СРБ ($r = 0,53$) и СОЭ ($r = 0,28$). На фоне терапии наблюдалось статистически значимое снижение концентрации КП как по группе в целом, так и у больных с хорошим или удовлетворительным ответом на терапию (табл. 2).

При сравнении групп пациентов, достигших ($n = 50$) и не достигших ремиссии ($n = 50$) по критериям EULAR (по DAS28-СРБ) к 24-й неделе терапии ОКЗ, отмечены статистически значимые различия в концентрации КП (ее медиана составила 1,54 [1,2; 2,56] и 2,42 [1,5; 4,54] мкг/мл соответственно; $p = 0,022$). В то же время уровень СРБ существенно не различался (0,45 [0,2; 0,7] и 0,6 [0,2; 0,9] мг/мл соответственно), что может свидетельствовать о большей чувствительности КП в отношении оценки активности воспаления по сравнению с СРБ.

Для оценки динамики уровня ИЛ-6 проведен анализ цитокинового профиля на панели из 27 цитокинов, хемокинов и факторов роста методом мультиплексной технологии. Уровень ИЛ-6 статистически значимо коррелировал с DAS28 ($r = 0,23$; $p = 0,004$), SDAI ($r = 0,25$; $p = 0,005$), СОЭ ($r = 0,25$; $p = 0,006$), СРБ ($r = 0,5$; $p < 0,001$) и КП ($r = 0,43$;

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатели	Группа ОКЗ (n=100)	Группа сравнения (n=25)	p
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й процентиля]	51,0 [38,0; 59,5]	50,0 [37,0; 58,0]	>0,05
Пол (мужчины/женщины),	17/83 (17,0/83,0)	6/19 (24,0/76,0)	>0,05
Длительность РА (мес.), Ме [25-й; 75-й процентиля]	72 [35,0; 144,0]	60,0 [36,0; 120,0]	>0,05
ЧПС, Ме [25-й; 75-й процентиля]	9,0 [6,0; 12,0]	6,0 [5,0; 8,0]	<0,001
ЧБС, Ме [25-й; 75-й процентиля]	12,0 [9,5; 16,5]	12,0 [8,0; 18,0]	>0,05
DAS28-CPБ, Ме [25-й; 75-й процентиля]	5,94 [5,37; 6,4]	5,46 [4,89; 5,9]	<0,001
SDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	38,3 [29,9; 46,1]	32,1 [24,0; 37,3]	0,003
CDAI, Ме [25-й; 75-й процентиля]	34,0 [26,0; 39,8]	31,0 [23,0; 34,5]	>0,05
Высокая активность РА по DAS28-CPБ, n (%)	93 (93,0)	15 (60,0)	<0,001
Клиническая стадия РА, n (%)			
– ранняя	4 (4,0)	3 (12,0)	>0,05
– развернутая	57 (57,0)	17 (68,0)	>0,05
– поздняя	39 (39,0)	5 (20,0)	>0,05
Внесуставные проявления, n (%)	38 (38,0)	3 (12,0)	0,014
Рентгенологическая стадия РА III–IV, n (%)	43 (43,0)	9 (36,0)	>0,05
CPБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й процентиля]	29,7 [21,1; 58,7]	10,0 [6,7; 23,6]	<0,001
Позитивность по РФ/АЦЦП, n (%)	74 (67,3)	13 (52,0)	0,033
Принимают ГК, n (%)	73 (73,4)	9 (36,0)	<0,001

Примечание: ОКЗ – олокизумаб; РА – ревматоидный артрит; ЧПС – число припухших суставов; ЧБС – число болезненных суставов; DAS28-CPБ – Disease Activity Score с определением С-реактивного белка; SDAI – Simplified Disease Activity Score; CDAI – Clinical Disease Activity Score; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – анти-тело к циклическому цитруллинированному пептиду; ГК – глюкокортикоиды

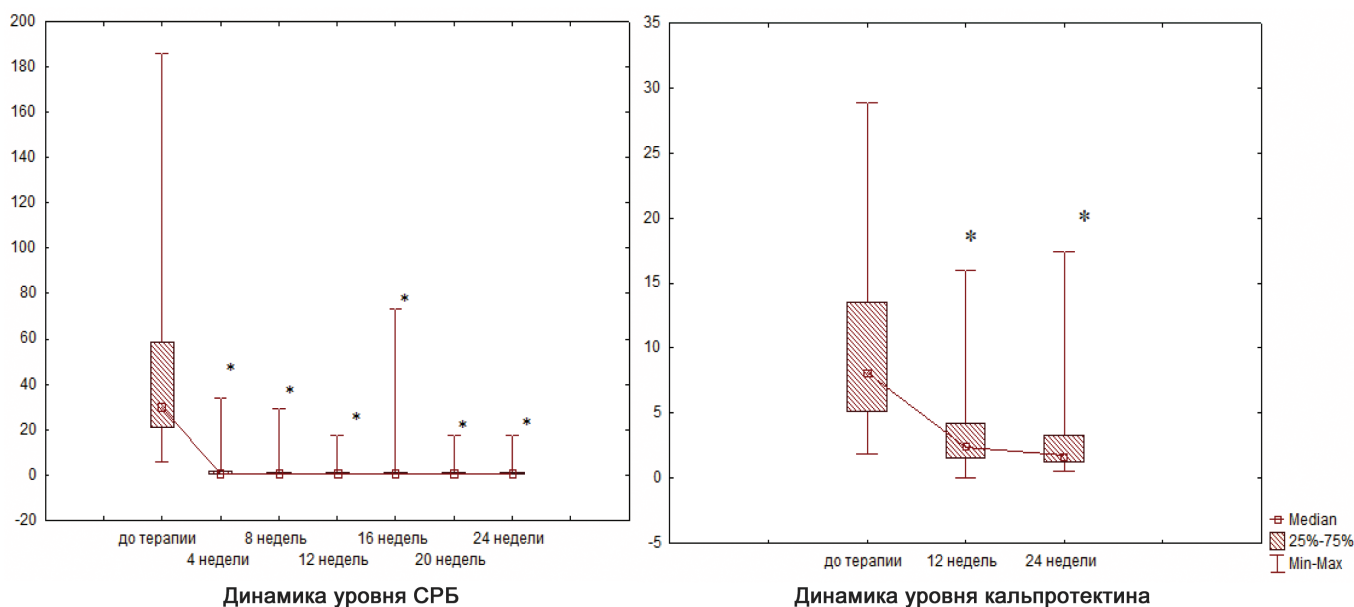


Рис. 1. Динамика уровня С-реактивного белка (CRP; мг/мл) и кальпротектина (мкг/мл) на фоне терапии олокизумабом (ОКЗ): * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

$p < 0,001$). На фоне терапии ОКЗ отмечалось статистически значимое увеличение уровня ИЛ-6 по группе в целом в 11,5 раза после 12 недель и в 10,7 раза после 24 недель терапии; среди пациентов с хорошим эффектом отмечалось увеличение уровня ИЛ-6 в 9,3 раза через 12 недель и его стабилизация к 24-й неделе терапии. Среди пациентов с удовлетворительным/отсутствием эффекта препарата к 12-й неделе уровень ИЛ-6 увеличился в 13,7 раза и продолжал статистически значимо повышаться к 24-й неделе. Исходный уровень ИЛ-6 не различался между группами хорошего и удовлетворительного/отсутствия ответа, в то время как после 12-й и 24-й недели терапии ОКЗ уровень ИЛ-6 в группе хорошего ответа был статистически значимо ниже ($p < 0,05$). В группе сравнения уровень ИЛ-6 статистически значимо снижался после 12 недель терапии в 2,17 раза.

Учитывая полученную динамику уровня ИЛ-6, его концентрация была дополнительно проанализирована методом ИХЛ. Наблюдалась статистически значимая корреляционная взаимосвязь между уровнями ИЛ-6, измеренными двумя методами ($r = 0,85$; $p < 0,0001$). Применение ОКЗ приводило к статистически значимому снижению концентрации ИЛ-6 по группе в целом в 5,5 раза после 12 недель и в 3,5 раза после 24 недель терапии. Среди пациентов с хорошим ответом на терапию уровень ИЛ-6 также снижался через 12 и 24 недели в 5,8 и 4,4 раза соответственно. В группе пациентов с удовлетворительным/отсутствием ответа уровень ИЛ-6 статистически значимо снижался после 12 недель в 3,6 раза, существенно не изменялся после 24 недель терапии по сравнению с исходным значением и повышался по сравнению с 12-й неделей.

Таблица 2. Динамика лабораторных биомаркеров на фоне применения олокизумаба в течение 24 недель, Ме [25-й; 75-й процентиля]

Показатели	Неделя терапии	Группа ОКЗ (n=100)	Хороший ответ (n=76)	Удовлетворительный/нет ответа (n=24)	Группа сравнения (n=25)	Здоровые доноры (n=30)
ИЛ-6 (хМАР), пг/мл	0	16,9 [5,4; 37,9]	15,6 [4,92; 31,2]	17,8 [10,8; 37,9]	5,09 [3,21; 27,0]	0,21 [0,01; 4,26]**
	12	194,0 [113,1; 376,3]*	145,6 [80,5; 273,8]**	243,2 [162,8; 595,6]*	2,34 [0,62; 5,04]*	
	24	181,4 [108,3; 325,0]*	134,7 [64,9; 240,9]**	256,3 [208,4; 944,9]**	1,46 [0,24; 2,65]	
ИЛ-6 (ИХЛ), пг/мл	0	36,92 [9,54; 69,9]	36,84 [9,65; 69,88]	39,68 [6,12; 61,1]		1,5 [1,5; 1,7]
	12	6,67 [4,05; 14,4]*	6,4 [4,06; 11,27]*	11,0 [3,92; 26,9]*		
	24	10,27 [4,56; 29,1]*	8,44 [4,27; 22,15]**	23,2 [12,07; 45,2]*		
pИЛ-6Р, нг/мл	0	35,4 [27,2; 42,7]	34,8 [26,2; 42,2]	35,8 [28,1; 40,5]	39,5 [8,0; 43,4]	
	12	36,0 [28,2; 43,3]	35,4 [27,2; 40,8]	39,9 [31,4; 46,2]	37,2 [3,75; 51,9]	
	24	33,3 [7,99; 41,8]*	33,4 [8,5; 40,6]*	30,8 [4,75; 48,3]	7,99 [4,2; 39,6]	
КП, мкг/мл	0	8,1 [5,14; 13,6]	8,12 [5,2; 14,2]	7,12 [4,8; 9,74]	4,29 [2,04; 8,32]	1,81 [1,64; 2,98]
	12	2,37 [1,59; 4,19]*	2,14 [1,58; 3,77]*	3,05 [1,83; 4,97]*	3,15 [1,76; 6,55]	
	24	1,71 [1,28; 3,27]*	1,63 [1,26; 2,83]*	3,28 [1,84; 5,38]*	2,31 [1,64; 4,66]	

Примечание: ОКЗ – олокизумаб; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ИХЛ – иммунохемилюминесцентный метод; pИЛ-6Р – растворимый рецептор к интерлейкину 6; КП – кальпротектин; * – $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ** – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми донорами; * – $p < 0,05$ по сравнению с 12-й неделей; * – $p < 0,05$ между группами с хорошим ответом и удовлетворительным/отсутствием ответа

К 24-й неделе между группами хорошего ответа и удовлетворительного/отсутствия ответа уровень ИЛ-6 статистически значимо различался при измерении данного показателя двумя методами.

Концентрация pИЛ-6Р статистически значимо снижалась после 24-й недели терапии как по группе в целом, так и среди пациентов с хорошим ответом на терапию. Среди больных с удовлетворительным/отсутствием эффекта терапии уровень pИЛ-6Р не изменялся. Среди пациентов группы сравнения уровень pИЛ-6Р статистически значимо не изменялся (табл. 2).

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о выраженном снижении уровня острофазовых показателей, КП, ИЛ-6 и pИЛ-6Р на фоне терапии ОКЗ. Нормальная концентрация СРБ была достигнута уже через 4 недели после первого введения препарата, а после 12-й и 24-й недели терапии его содержание снизилось в 59 раз. Таким образом, блокирование рецепторов ИЛ-6 и непосредственно ИЛ-6 вызывает сходную динамику концентрации СРБ [22].

Применение ОКЗ оказывает существенное влияние на содержание КП. В настоящее время КП рассматривается в качестве перспективного маркера активности воспаления, в том числе субклинического, у пациентов с РА. Результаты недавно проведенного крупного метаанализа, включающего в общей сложности 31 публикацию, продемонстрировали статистически значимо более высокий уровень КП у пациентов с РА по сравнению со здоровыми донорами. Содержание КП коррелировало с уровнем

острофазовых показателей (СРБ и СОЭ), а также с индексами активности заболевания (DAS28, CDAI), однако не позволяло прогнозировать результаты терапии [23]. Недавние исследования продемонстрировали лучшую корреляцию уровня КП с показателями активности заболевания, включая DAS28, SDAI, CDAI, число припухших и болезненных суставов, чем стандартные острофазовые показатели, такие как СРБ и СОЭ [24, 25], что было наиболее значимо на фоне терапии ингибиторами рецепторов ИЛ-6. В работу М. Gernert и соавт. [26] было включено 69 пациентов с РА, получающих тоцилизумаб (ТЦЗ), и 45 пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α . На фоне терапии ремиссия по CDAI была достигнута у 39 пациентов группы ТЦЗ и у 20 – в группе ингибиторов ФНО- α . В группе ТЦЗ среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии по CDAI, уровень острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) статистически значимо не различался, в то время как содержание КП было статистически значимо ниже в группе ремиссии заболевания (медиана – 992,0 [615,0; 1373,0] и 1225,0 [735,0; 2059,0] нг/мл соответственно; $p < 0,001$). В группе ингибиторов ФНО- α среди пациентов, достигших и не достигших ремиссии заболевания, наблюдалась статистически значимая разница по уровням КП, СРБ и СОЭ. Мы также наблюдали позитивную корреляционную взаимосвязь содержания КП с DAS28-СРБ, SDAI, уровнем СРБ и СОЭ. Концентрация КП статистически значимо снижалась на фоне терапии и у пациентов, достигших ремиссии по DAS28-СРБ к 24-й неделе, она была статистически значимо ниже, чем у больных, не имевших ремиссии, тогда как содержание СРБ между этими группами не различалось.

Следует также отметить влияние терапии ОКЗ на уровень ИЛ-6, который был измерен двумя различными методами. По данным мультиплексного анализа цитокинов, уровень ИЛ-6 статистически значимо повышался после 12-й и 24-й недели терапии по группе в целом. У пациентов с хорошим ответом уровень ИЛ-6 стабилизировался после 24-й недели лечения, в то время как в группе с удовлетворительным/отсутствием эффекта — продолжал увеличиваться. При использовании ИХЛ отмечалось снижение концентрации ИЛ-6 по группе в целом и среди пациентов с хорошим ответом на терапию; в группе удовлетворительного/отсутствия ответа концентрация ИЛ-6 снижалась в первые 12 недель, а затем повышалась и через 24 недели существенно не отличалась от исходного уровня. Эти различия, видимо, связаны с особенностями тест-систем. При использовании мультиплексного анализа оценивается уровень общего ИЛ-6 (как свободного, так и связанного с ОКЗ), что, вероятно, обусловлено особенностью связывания диагностических антител с определенными эпитопами ИЛ-6, свободными от ОКЗ. В то же время при проведении ИХЛ диагностические антитела связываются с тем же доменом ИЛ-6, что и ОКЗ, или близким к нему. Поэтому данный метод позволяет измерить только уровень свободного ИЛ-6, не связанного с лекарственным препаратом. Уровень общего ИЛ-6, определяющегося с помощью мультиплексного анализа, может увеличиваться в связи с образованием комплекса ИЛ-6/ОКЗ, имеющего длительный период полувыведения [27]. Сходные данные о повышении уровня ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ были получены в работе Н.А. Лапкиной и соавт. [28], которые также оценивали уровень ИЛ-6 методом мультиплексного анализа.

В группе пациентов с РА оценивалась концентрация рИЛ-6Р. Данный тип рецепторов образуется в основном путем расщепления мИЛ-6Р либо путем синтеза *de novo*. Уровни рИЛ-6Р и sgp130 в норме значительно превышают концентрацию ИЛ-6 и рассматриваются как буферная система, которая может, с одной стороны, обеспечивать трансигнизацию посредством образования комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р, а с другой — ингибировать эффекты ИЛ-6 путем образования комплекса ИЛ-6/рИЛ-6Р/sgp130 [29]. Плазменный рИЛ-6Р можно рассматривать как рецептор-ловушку, который способен подавлять сигнализацию ИЛ-6, образуя ингибирующий комплекс с sgp130 [30]. К сожалению, до сих пор остается не совсем понятным, сколько таких комплексов присутствует фактически *in vivo*. Предполагалось, что для низких и средних уровней ИЛ-6 (10 пг/мл), большая часть ИЛ-6 должна быть связана с рИЛ-6Р; при концентрации 1 нг/мл в связанном состоянии находится 65% ИЛ-6, а при уровне 10 нг/мл — 59%, однако экспериментальные данные продемонстрировали, что при уровне ИЛ-6 10 нг/мл только 1% находится в связанном состоянии [29]. В более ранних исследованиях была продемонстрирована способность ИЛ-6 блокировать экс-

прессию гена ИЛ-6Р [31], однако в более свежих работах авторам не удалось обнаружить отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнями ИЛ-6 и рИЛ-6Р; в нашей работе ее также не выявлено [30]. Применение ОКЗ сопровождалось незначительным снижением концентрации рИЛ-6Р после 24 недель терапии по группе в целом и среди пациентов с хорошим эффектом терапии. Учитывая снижение содержания рИЛ-6Р, можно думать о снижении уровня свободного ИЛ-6 (что подтверждается при определении концентрации ИЛ-6 методом ИХЛ), а высокий уровень ИЛ-6, определяющийся методом мультиплексного анализа, видимо, связан с циркуляцией в кровотоке комплекса ИЛ-6/ОКЗ.

Таким образом, применение ОКЗ сопровождается снижением острофазовых показателей, уровней КП, ИЛ-6 и рИЛ-6Р. Для адекватной оценки динамики уровня ИЛ-6 на фоне терапии ОКЗ целесообразно использовать метод ИХЛ, а не мультиплексный анализ. КП можно считать более чувствительным маркером активности воспаления на фоне терапии ОКЗ по сравнению с СРБ.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № 1021051503137-7 РК 122040400051-3.

Дополнительная информация

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

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Авдеева А.С., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А., Диатроптов М.Е., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Авдеева А.С., Диатроптов М.Е.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Авдеева А.С., Лисицына Т.А., Абрамкин А.А.

Критический обзор и редактирование: Авдеева А.С., Лисицына Т.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8
- Амирджанова ВН. Перспективы улучшения качества жизни больных ревматоидным артритом при применении полностью человеческих моноклональных антител к фактору некроза опухоли альфа. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(3):49–53. [Amirdjanova VN. Perspectives of quality of life

improvement in patients with rheumatoid arthritis with administration of fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibodies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(3):49–53 (In Russ.).]

- Насонов ЕЛ, Файст 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: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
4. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183-196. doi: 10.1016/j.immuni.2017.02.006
 5. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol*. 2015;16(5):448-457. doi: 10.1038/ni.3153
 6. Choy EH, De Benedetti F, Takeuchi T. Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;(16):335-345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z
 7. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Sci*. 2021;22;10922. doi: 10.3390/ijms22010922
 8. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
 9. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What's the difference? *BioDrugs*. 2018;32(6):531-546. doi: 10.1007/s40259-018-0320-3
 10. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity*. 2019;50(4):1007-1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026
 11. Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, et al. Discovery and characterization of olokizumab: A humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. *MAbs*. 2014;6(3):774-782. doi: 10.4161/mabs.28612
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Авдеева АС. Маркеры воспаления при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(6):561-569. [Avdeeva AS. Inflammatory markers in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(6):561-569 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-561-569
 17. Inciarte-Mundo J, Frade-Sosa B, Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022;13:1001025. doi: 10.3389/fimmu.2022.1001025
 18. Wu YY, Li XF, Wu S, Niu XN, Yin SQ, Huang C, et al. Role of the S100 protein family in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2022;24(1):35. doi: 10.1186/s13075-022-02727-8
 19. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Баранов АА, Самсонов МЮ. Сывороточный кальпротектин при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новый биомаркер воспаления. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):432-442. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Baranov AA, Samsonov MYu. Serum calprotectin in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: A new biomarker of inflammation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):432-442 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-432-442
 20. Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score with ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):S14-S36. doi: 10.1002/acr.20621
 21. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтишев ДЮ, Борисова АБ, Насонов ЕЛ. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидной депрессии у больных ревматоидным артритом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(5):452-462. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Borisova AB, Nasonov EL. Efficacy of olokizumab in treating comorbid depression in patients with rheumatoid arthritis: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(5):452-462 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-452-462
 22. Авдеева АС, Александрова ЕН, Панасюк ЕЮ, Новиков АА, Черкасова МВ, Насонов ЕЛ. Влияние терапии тоцилизумабом на иммунологические показатели у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(3):25-32. [Avdeyeva AS, Aleksandrova EN, Panasyuk EYu, Novikov AA, Cherkasova MV, Nasonov EL. Impact of tocilizumab therapy on immunological parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(3):25-32 (In Russ.)].
 23. Zeng J, Liu X, Liu J, Wu P, Yang L. Linkage of calprotectin with inflammation, activity and treatment response of rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Biomarkers Med*. 2022;16(17):1239-1249. doi: 10.2217/bmm-2022-0216
 24. Wang Q, Chen W, Lin J. The role of calprotectin in rheumatoid arthritis. *J Transl Int Med*. 2019;7(4):126-131. doi: 10.2478/jtim-2019-0026
 25. Sejersen K, Weitoft T, Knight A, Lysholm J, Larsson A, Rönne-lid J. Serum calprotectin correlates stronger with inflammation and disease activity in ACPA positive than ACPA negative rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(1):126-132. doi: 10.1093/rheumatology/kead641
 26. Gernert M, Schmalzing M, Schwaneck E, Tony H, Strunz P, Fröhlich M. Calprotectin (S100A8/S100A9) detects inflammatory activity in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Arthritis Res Ther*. 2022;(24):200. doi: 10.1186/s13075-022-02887-7
 27. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al.; RESCUE Investigators. IL-6 inhibition with tilvekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1
 28. Лапкина НА, Баранов АА, Левшин НЮ, Колинко АА, Минеева ЛН, Аргюхов АС, и др. Динамика клинических проявлений и концентрации цитокинов у больных ревматоидным артритом на фоне терапии олокизумабом. *Научно-*

- практическая ревматология. 2023;61(4):475-484. [Lapkina NA, Baranov AA, Levshin NYu, Kolinko AA, Mineeva LA, Artyuhov AS, et al. Dynamics of clinical manifestations and cytokine concentrations in patients with rheumatoid arthritis on olokizumab therapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):475-484 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-475-484
29. Baran P, Hansen S, Waetzig GH, Akbarzadeh M, Lamertz L, Huber HJ, et al. The balance of interleukin (IL)-6, IL-6-soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and IL-6:sIL-6R:sgp130 complexes allows simultaneous classic and trans-signaling. *J Biol Chem*. 2018;293(18):6762-6775. doi: 10.1074/jbc.RA117.001163
30. Hong J, Qu Z, Ji X, Li C, Zhang G, Jin C, et al. Genetic associations between IL-6 and the development of autoimmune arthritis are gender-specific. *Front Immunol*. 2021;12:707617. doi: 10.3389/fimmu.2021.707617
31. Portier M, Lees D, Caron E, Jourdan M, Boiron JM, Bataille R, et al. Up-regulation of interleukin (IL)-6 receptor gene expression *in vitro* and *in vivo* in IL-6 deprived myeloma cells. *FEBS Lett*. 1992;302(1):35-38. doi: 10.1016/0014-5793(92)80278-o

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

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

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

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

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

Артериальная ригидность при ревматоидном артрите

М.В. Шалыгина, Т.В. Попкова, А.В. Волков

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
Contacts:
Mariya Shalygina,
shalygina_97@mail.ru

Поступила 17.02.2026
Принята 11.03.2026

При ревматоидном артрите (РА) смертность выше, чем в общей популяции, и это повышение обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), связанными с традиционными факторами риска (ТФР) и аутоиммунным воспалением. Ранним предиктором ССЗ является артериальная ригидность (АР) сосудов, определяемая по скорости пульсовой волны (СПВ) и индексу аугментации (AIx, augmentation index). Оценка АР может быть использована для стратификации сердечно-сосудистого риска, дополняя ТФР и повышая точность прогнозирования сердечно-сосудистых событий.

Цель исследования — изучить параметры артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом, их взаимосвязь с клинико-иммунологическими показателями и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Включено 100 пациенток с РА, 90% из которых были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ) с медианой возраста 43 [34; 51] года, длительности болезни — 5,3 [3,0; 12,0] года. У 61% пациентов с РА отмечалась высокая активность по DAS28 (Disease Activity Score 28). Внеуставные проявления выявлены у 37%, осложнения — у 22% пациентов. В контрольную группу вошли 30 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту. Всем обследуемым определяли ТФР и показатели АР — СПВ и AIx.

Результаты. Больные РА в сравнении с контролем имели более высокую СПВ (медиана 7,1 [6,1; 8,0] и 6,2 [6,0; 7,0] м/с соответственно; $p=0,004$). Существенных различий по AIx не наблюдалось. СПВ и AIx коррелировали с возрастом ($r=0,655$ и $r=0,351$ соответственно), QRISK-3 ($r=0,627$ и $r=0,504$ соответственно), толщиной комплекса интима-медиа ($r=0,463$ и $r=0,37$ соответственно), наличием атеросклероза ($r=0,439$ и $r=0,295$ соответственно) и длительностью РА ($r=0,271$ и $r=0,335$ соответственно) ($p<0,05$). AIx был связан с уровнем антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП; $r=0,204$; $p=0,04$).

Повышенные значения АР чаще встречались при артериальной гипертензии (АГ), менопаузе и избыточной массе тела, у пациентов, позитивных по РФ/АЦЦП, и при развитии осложнений ($p<0,05$). Курение и отягощенный анамнез по ССЗ не оказывали существенного влияния на АР. Более высокие абсолютные значения СПВ и AIx отмечались при АГ (медиана 7,7 [7,0; 9,2] и 6,8 [5,8; 7,8] м/с, 3,4 [0,9; 8,4] и 0,4 [−0,7; 4,2]% соответственно) и при менопаузе (медиана 7,9 [7,1; 8,8] и 6,6 [5,7; 7,7] м/с, 4,4 [1,2; 11,2] и 0,3 [−0,8; 3,7]% соответственно; $p<0,05$). При серопозитивном РА AIx был выше, чем при серонегативном: 1,5 [−0,2; 5,0] против −1,0 [−2,4; 3,6]% соответственно ($p=0,002$). Больные, у которых выявлялись осложнения РА, имели более высокие значения СПВ и AIx: 7,4 [6,8; 8,8] и 7,0 [6,0; 7,9] м/с, 4,0 [1,2; 7,9] и 0,7 [−0,5; 4,3]% соответственно ($p<0,05$). У пациентов, получавших глюкокортикоиды и базисные противовоспалительные препараты, значения СПВ и AIx были выше, чем у пациентов без терапии.

Вывод. Полученные результаты подчеркивают многофакторный механизм АР при РА. Эти данные могут служить основанием для более точной стратификации риска и выбора персонализированной терапии у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, артериальная ригидность, скорость пульсовой волны, индекс аугментации

Для цитирования: Шалыгина МВ, Попкова ТВ, Волков АВ. Артериальная ригидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):168–174.

ARTERIAL STIFFNESS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Mariya V. Shalygina, Tatiana V. Popkova, Alexander V. Volkov

In rheumatoid arthritis (RA) mortality is higher than in the general population and is due to cardiovascular diseases (CVD) associated with traditional risk factors (TRFs) and autoimmune inflammation. An early predictor of CVD is arterial stiffness (AS), determined by pulse wave velocity (PWV) and the augmentation index (AIx). AS assessment can be used for cardiovascular risk stratification, complementing PWV and improving the accuracy of predicting cardiovascular events.

The aim — to study the parameters of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis, their relationship with clinical and immunological parameters and cardiovascular diseases traditional risk factors.

Materials and methods. The study included 100 female patients with RA (90% of whom were seropositive for rheumatoid factor (RF)) with a median age of 43 [34; 51] years, disease duration of 5.3 [3.0; 12.0] years. High activity according to the DAS28 (Disease Activity Score 28) was predominantly present in 61% of RA patients. Extra-articular manifestations were detected in 37%, and complications — in 22%. The control group included 30 healthy women matched for age. All subjects underwent determination of TRFs and AS parameters — PWV and AIx.

Results. RA patients, compared with controls, had higher PWV values: 7.1 [6.1; 8.0] m/s versus 6.2 [6.0; 7.0] m/s, respectively ($p=0.004$). No difference in AIx was observed. PWV and AIx correlated with age ($r=0.655$ and $r=0.351$), QRISK-3 ($r=0.627$ and $r=0.504$), intima-media thickness ($r=0.463$ and $r=0.37$), the presence of atherosclerosis ($r=0.439$ and $r=0.295$), and RA duration ($r=0.271$ and $r=0.335$) ($p<0.05$). AIx was associated with anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP; $r=0.204$; $p=0.04$).

Elevated AS values were more common in patients with arterial hypertension, menopause, overweight, RF+/anti-CCP+ patients, and with the development of complications ($p<0.05$). Smoking and a history of cardiovascular disease did not significantly affect AR. We registered higher absolute values of PWV and AIx in hypertension (7.7 [7.0; 9.2] versus 6.8 [5.8; 7.8] m/s, 3.4 [0.9; 8.4] versus 0.4 [−0.7; 4.2]%, respectively) and in menopause (7.9 [7.1; 8.8] versus 6.6 [5.7; 7.7] m/s, 4.4 [1.2; 11.2] versus 0.3 [−0.8; 3.7]%, respectively; $p<0.05$). In seropositive RA, AIx was higher

compared to seronegative: 1.5 [–0.2; 5.0] versus –1.0 [–2.4; 3.6] ($p=0.002$). Patients who developed RA complications had higher PWV and AIx values: 7.4 [6.8; 8.8] versus 7.0 [6.0; 7.9] m/s and 4.0 [1.2; 7.9] versus 0.7 [–0.5; 4.3]%, respectively ($p<0.05$). In patients receiving glucocorticoids and disease-modifying antirheumatic drugs, PWV and AIx values were higher than in patients without therapy.

Conclusion. The obtained results highlight the multifactorial mechanism of AS in RA. These data can serve as the basis for more accurate risk stratification and personalized therapy in patients with RA.

Key words: rheumatoid arthritis, arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index

For citation: Shalygina MV, Popkova TV, Volkov AV. Arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):168–174 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-168-174

Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. При РА смертность выше, чем в общей популяции, и это повышение обусловлено сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [2].

В ряде исследований [3–5] показано, что развитие ССЗ у пациентов с РА связано с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (ТФР), аутоиммунным воспалением и приемом некоторых противоревматических препаратов.

Интегральным показателем и ранним предиктором ССЗ является артериальная ригидность (АР) сосудов, определяемая по скорости пульсовой волны (СПВ) и индексу аугментации (AIx, augmentation index). СПВ характеризует распространение пульсовой волны по артериальному руслу в момент выброса крови из левого желудочка [6]; AIx — отношение прироста центрального систолического давления, обусловленного отраженной пульсовой волной, к пульсовому давлению [7]. Повышение значений индексов АР регистрируется уже на ранних стадиях ССЗ и рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц с бессимптомным поражением сердечно-сосудистой системы и у больных артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом 2-го типа и хронической почечной недостаточностью [8, 9].

В работе Н.Л. Kim [10] показана связь АР с ранними предикторами ССО — эндотелиальной дисфункцией и увеличением толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) сонных артерий, в развитии которых ключевая роль принадлежит воспалению [5].

Определение клинической значимости АР и факторов риска, связанных с ее увеличением, недостаточно изучено при РА.

Цель исследования — изучить параметры артериальной ригидности у больных ревматоидным артритом, их взаимосвязь с клинико-иммунологическими показателями и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 20 от 12.10.2023). Информированное согласие было подписано всеми участниками до включения в исследование.

Критериями не включения были: возраст старше 60 лет; наличие ИБС (стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда), ХСН II–IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, инсульта в анамнезе.

В одномоментное исследование включено 100 пациентов женского пола с РА, соответствующих классификационным критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. [11].

Контрольную группу составили 30 человек, не имеющих ревматических заболеваний и сопоставимых по полу и возрасту с больными РА.

В группе РА медиана возраста составила 43 [34; 51] года, длительности болезни — 5,3 [3,0; 12,0] года. Все пациенты с РА обследованы, согласно клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России 2024 г. [12]. Активность заболевания определялась по DAS28 (Disease Activity Score 28) [13]. На момент включения в исследование большинство больных были серопозитивными (90%), в том числе 68 (68%) — по ревматоидному фактору (РФ), 83 (83%) — по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У 61% больных РА отмечалась высокая активность по DAS28: среднее значение составляло $5,3 \pm 1,4$. У 53% диагностирована II рентгенологическая стадия по Штейнбрюккеру. Внесуставные проявления выявлены у 37 (37%) пациентов и представлены синдромом Шегрена (20%), наличием ревматоидных узелков (19%), полинейропатии (5%), перикардита (4%), интерстициального заболевания легких (3%) и эписклерита (1%). Осложнения РА имели 22% больных: остеонекроз (14%), остеопороз (7%), туннельный синдром (3%) и вторичный амилоидоз (1%). Клиническая и иммунологическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Больные РА принимали нестероидные противовоспалительные препараты в 92% случаев, глюкокортикоиды (ГК) — в 33% (медиана дозы составила 5,0 [5,0; 7,5] мг, длительности приема — 25 [10; 55] мес.). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) получали 55 (55%) пациентов: метотрексат — 31 (31%), лефлуномид — 19 (19%), сульфасалазин — 9 (9%). На момент включения в исследование пациенты не получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

У пациентов, включенных в исследование, определяли ТФР ССЗ: наличие АГ, менопаузы,отягощенного семейного анамнеза по ССЗ, дислипидемии, статус курения, индекс массы тела (ИМТ). Масса тела считалась избыточной при ИМТ >25 кг/м². Для оценки 10-летнего суммарного риска сердечно-сосудистых событий (инсульта и инфаркта) использовали шкалу QRISK-3 (алгоритм QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm 3) [14].

Таблица 1. Характеристика пациентов с ревматоидным артритом ($n=100$)

Показатели	Значения
Возраст (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	43 [34; 51]
Длительность заболевания (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,3 [3,0; 12,0]
РФ+/АЦЦП+, %	90
РФ+, %	68
АЦЦП+, %	83
DAS28, М±SD	5,3±1,4
Степень активности по DAS28, n (%):	
– низкая	9(9)
– умеренная	30 (30)
– высокая	61 (61)
Рентгенологическая стадия по Штейнброкеру: I/II/III/IV, n (%)	9 (9)/53 (53)/25 (25)/13 (13)
Внесуставные проявления, n (%)	35 (35)
– синдром Шегрена	20 (20)
– ревматоидные узелки	19 (19)
– невралгия	5 (5)
– перикардит	4 (4)
– интерстициальные заболевания легких	3 (3)
– эписклерит	1 (1)
Осложнения, %	22
– остеонекроз	14
– остеопороз	7
– туннельный синдром	3
– вторичный амилоидоз	1
Получали терапию на момент включения, n (%)	92 (92)
ГК, n (%)	33 (33)
Доза ГК на момент включения в пересчете на преднизолон (мг), Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [5,0; 7,5]
Длительность терапии ГК (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25 [10;55]
БПВП, n (%)	55 (55)
– метотрексат	31 (31)
– лефлуномид	19 (19)
– сульфасалазин	9 (9)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; DAS28 – Disease Activity Score 28; ГК – глюкокортикоиды; БПВП – базисные противовоспалительные препараты

Пациентам и лицам контрольной группы проводилось ультразвуковое исследование общих сонных артерий (ОСА) на аппарате My Lab Twice (Esaote, Италия) для выявления атеросклеротических бляшек (АТБ), измерения тКИМ и определения параметров АР с помощью встроенного программного обеспечения QAS (Quality Arterial Stiffness). Анализировались СПВ и АІх с правой и левой стороны. Исследование проводили всем участникам в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха 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 [15]. Программа QAS рассчитывала показатели АР по интегрированным формулам, основываясь на величинах давления в артерии, движения стенки во время сердечного цикла, изменения диаметра и объема в систолу и диастолу.

При статистической обработке результатов исследования использовалась лицензированная версия Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде среднего значения (М) ± стандартное отклонение (SD, standard deviation) при нормальном распределении; при распределении, отличном от нормального, – медианой (Ме) с 25-м и 75-м перцентилими. Различия между группами для количественных показателей оценивались с помощью критерия Манна – Уитни, для качественных – с помощью критерия χ^2 . Взаимосвязь между признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении показателей АР у пациентов с РА и в группе контроля выявлены различия по СПВ, медиана которой составляла 7,1 [6,1; 8,0] и 6,2 [6,0; 7,0] м/с соответственно ($p=0,004$). АІх при РА и в контроле не различался.

Один или более ТФР встречались у 77 (77%) из 100 пациентов с РА и у 15 (50%) из 30 пациентов в группе контроля ($p=0,006$). При РА по сравнению с контролем статистически значимо чаще выявлялись избыточная масса тела (в 36% и 20% случаев соответственно) и менопауза (в 30% и 10% случаев соответственно; $p < 0,05$ для обоих сравнений). В группе контроля чаще, чем в группе РА, выявлялись курение (в 23% и 8% соответственно; $p=0,01$) иотягощенная семейная наследственность по ССЗ. По остальным ТФР ССЗ статистически значимых различий не выявлено. Риск развития ССО по шкале QRISK-3 у больных РА был выше, чем в контроле: медиана составила 2,2 [0,8; 5,0] и 0,6 [0,3; 1,9] балла соответственно ($p=0,003$).

В группе больных РА проведен анализ взаимосвязей СПВ и АІх с ТФР, клинико-иммунологическими показателями и субклиническими проявлениями атеросклероза. СПВ и АІх коррелировали с возрастом ($r=0,655$ и $r=0,351$ соответственно), QRISK-3 ($r=0,627$ и $r=0,504$ соответственно), тКИМ ($r=0,463$ и $r=0,37$ соответственно) и наличием атеросклероза ($r=0,439$ и $r=0,295$ соответственно), а также с длительностью РА ($r=0,271$ и $r=0,335$ соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях). АІх был связан с позитивностью по АЦЦП ($r=0,204$; $p=0,04$).

Не было выявлено статистически значимых корреляционных связей показателей АР с DAS28 и маркерами острой фазы воспаления (скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивным белком (СРБ); $p > 0,05$).

По медианам СПВ (7,1 м/с) и АІх (1,25%) пациенты с РА были разделены на две группы: с повышением и без повышения АР по каждому из параметров. В первую группу включены пациенты с СПВ $\geq 7,1$ м/с ($n=66$) и АІх $\geq 1,25\%$ ($n=59$); во вторую – с СПВ $< 7,1$ м/с ($n=34$) и АІх $< 1,25\%$ ($n=41$). С целью оценки вероятности повышения АР на фоне ТФР и клинико-иммунологических изменений вычислялось отношение шансов (ОШ) (табл. 2).

Таблица 2. Вероятность повышения артериальной ригидности в зависимости от традиционных факторов риска и клинико-иммунологических показателей у больных ревматоидным артритом

Факторы		I группа	II группа	ОШ [95% ДИ]	p
		СПВ повышена (n=66)	СПВ не повышена (n=34)		
Артериальная гипертензия	Да (n=26)	24 (36)	2 (6)	9,1 [1,9; 42,4]*	0,004
	Нет (n=74)	42 (64)	32 (94)		
Менопауза	Да (n=30)	29 (44)	1 (3)	25,8 [3,2; 207,0]*	0,001
	Нет (n=70)	37 (56)	33 (97)		
Избыточная масса тела	Да (n=36)	30 (45)	6 (17)	3,8 [1,4; 10,7]*	0,008
	Нет (n=64)	36 (55)	28 (83)		
Дислипидемия	Да (n=25)	20 (30)	5 (15)	2,5 [0,8; 7,5]	0,09
	Нет (n=75)	46 (70)	29 (85)		
Серопозитивность (РФ+ и/или АЦЦП+)	Да (n=90)	51 (93)	39 (87)	1,9 [0,5; 7,6]	0,3
	Нет (n=10)	4 (7)	6 (13)		
Внесуставные проявления	Да (n=36)	22 (40)	14 (31)	1,2 [0,5; 3,1]	0,5
	Нет (n=64)	33 (60)	31 (69)		
Осложнения	Да (n=22)	15 (27)	7 (16)	2,8 [0,8; 9,2]	0,08
	Нет (n=78)	40 (73)	38 (84)		
Факторы		АІх повышен (n=59)	АІх не повышен (n=41)	ОШ [95% ДИ]	p
Артериальная гипертензия	Да (n=26)	22 (37)	4 (10)	5,5 [1,7; 17,7]*	0,004
	Нет (n=74)	37 (63)	37 (90)		
Менопауза	Да (n=30)	24 (41)	6 (15)	3,9 [1,4; 11,2]*	0,007
	Нет (n=70)	35 (59)	35 (85)		
Избыточная масса тела	Да (n=36)	21 (36)	15 (37)	1,0 [0,4; 2,2]	0,9
	Нет (n=64)	38 (64)	26 (63)		
Дислипидемия	Да (n=25)	15 (25)	10 (24)	1,0 [0,4; 2,6]	0,9
	Нет (n=75)	44 (75)	31 (76)		
Серопозитивность (РФ+ и/или АЦЦП+)	Да (n=90)	56 (95)	34 (83)	3,8 [0,91; 16,1]	0,06
	Нет (n=10)	3 (5)	7 (17)		
Внесуставные проявления	Да (n=36)	24 (41)	12 (29)	1,6 [0,7; 3,9]	0,2
	Нет (n=64)	35 (59)	29 (71)		
Осложнения	Да (n=22)	17 (29)	5 (12)	2,9 [0,96; 8,8]	0,05
	Нет (n=78)	42 (71)	36 (88)		

Примечание: данные представлены как n (%), если не указано иначе; СПВ – скорость пульсовой волны; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; АІх – индекс augmentation index

У больных РА, имевших АГ или менопаузу, статистически значимо чаще наблюдались повышенные значения СПВ и АІх, а у пациентов с избыточной массой тела – повышенные значения СПВ (табл. 2).

При АГ у больных РА риск увеличения АР по СПВ и АІх повышен в 9,1 (ОШ=9,1) и 5,5 раза (ОШ=5,5) соответственно; при менопаузе ОШ СПВ=25,8 и ОШ АІх=3,9; при избыточной массе тела ОШ СПВ=3,8 ($p<0,05$ для всех сравнений). Статистически значимых различий в зависимости от курения, отягощенного анамнеза по ССЗ и дислипидемии не выявлено.

Осложнения РА при АІх>1,25% встречались чаще (29%), чем при отсутствии его повышения (12%) (ОШ=2,9 [0,96; 8,8]; $p=0,05$). У серопозитивных пациентов повышенные значения АІх также наблюдались несколько чаще, чем у серонегативных (в 95% и 83% случаев соответственно), хотя эта разница не достигала статистической значимости ($p=0,06$).

У пациентов с АГ и менопаузой значения СПВ и АІх были выше по сравнению с аналогичными показателями без АГ и менопаузы; их медианы при АГ составили

7,7 [7,0; 9,2] и 6,8 [5,8; 7,8] м/с, 3,4 [0,9; 8,4] и 0,4 [–0,7; 4,2] % соответственно; при менопаузе – 7,9 [7,1; 8,8] и 6,6 [5,7; 7,7] м/с, 4,4 [1,2; 11,2] и 0,3 [–0,8; 3,7] % соответственно ($p<0,05$ для всех сравнений). При избыточной массе тела и дислипидемии СПВ была выше, чем у остальных пациентов (медианы 7,5 [6,5; 9,1] и 6,8 [5,7; 7,8] м/с, 7,5 [6,4; 8,8] и 7,0 [6,0; 7,9] м/с соответственно; $p<0,05$). В то же время значения АІх в этих группах оставались сопоставимыми.

Курение и отягощенный анамнез по ССЗ не оказывали существенного влияния на АР.

При этом у пациентов с серопозитивным ревматоидным артритом (РФ+ и/или АЦЦП+) значения АІх были выше в сравнении с серонегативными больными (медианы 1,5 [–0,2; 5,0] и –1,0 [–2,4; 3,6] % соответственно; $p=0,002$). При наличии и отсутствии внесуставных проявлений АІх также различался между группами (1,7 [–0,1; 6,1] и 1,0 [–0,8; 4,4] % соответственно; $p=0,05$). Больные, у которых развились осложнения РА, имели более высокие значения СПВ и АІх (медианы 7,4 [6,8; 8,8] и 7,0 [6,0; 7,9] м/с,

4,0 [1,2; 7,9] и 0,7 [–0,5; 4,3]% соответственно; $p < 0,05$ во всех случаях).

Для оценки влияния противоревматической терапии на сосудистую стенку проанализированы значения СПВ и АІх в зависимости от приема ГК и БПВП.

При использовании ГК ($n=33$) значения СПВ и АІх были выше, чем без ГК ($n=67$): 7,6 [6,5; 8,7] и 6,9 [5,8; 7,8] м/с ($p=0,003$), 3,9 [0,05; 7,1] и 0,7 [–0,5; 3,5]% ($p=0,003$) соответственно. Выявлена положительная корреляционная связь СПВ и АІх с длительностью терапии ГК ($r=0,201$; $p=0,03$ и $r=0,275$; $p=0,001$ соответственно), кумулятивной дозы ГК с АІх ($r=0,259$; $p=0,009$). Больные РА, принимавшие БПВП ($n=55$), имели более высокие значения СПВ по сравнению с пациентами без БПВП ($n=45$): 7,6 [6,1; 8,6] и 6,6 [5,9; 7,9] м/с соответственно ($p=0,03$). Значения АІх не различались в зависимости от наличия и отсутствия терапии БПВП.

Обсуждение

Повышенный риск ССЗ у пациентов с РА обусловлен, помимо ТФР, хроническим воспалением. Циркулирующие провоспалительные цитокины способствуют развитию окислительного стресса и повышению уровня окислительных липопротеинов низкой плотности. Это активирует сигнальный путь, приводящий к снижению биодоступности оксида азота (NO) за счет воздействия активных форм кислорода и нарушения работы эндотелиальной NO-синтазы. Данные изменения в совокупности способствуют снижению вазодилатации, повышению жесткости сосудов, увеличению тКИМ и ускоренному формированию АТБ [16].

В данной работе оценивались показатели АР (СПВ, АІх) и тКИМ, отражающие субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы. Различий между пациентами с РА и контрольной группой по значениям СПВ и АІх в ОСА не выявлено, что согласуется с данными других авторов [17, 18].

Возраст и АГ являются одними из основных факторов, влияющих на АР как в общей популяции, так и при РА [6, 8]. В нашей работе статистически значимое повышение АР выявлено у пациентов с РА, имеющих более старший возраст, АГ, менопаузу и избыточную массу тела, что соответствует результатам ранее опубликованных исследований. Так, L. Pusterla и соавт. [19] показали, что АГ, ожирение и менопауза являются независимыми факторами, связанными с увеличением СПВ, а возраст — один из самых значимых факторов, влияющих на АР.

Алгоритм расчета 10-летнего риска ССЗ QRISK-3 включает ТФР (возраст, пол, АГ, статус курения, отягощенный семейный анамнез по ССЗ, дислипидемия, ожирение), а также факторы, относящиеся к РА (наличие самой болезни, терапия ГК) [14]. Нами обнаружена ассоциация показателей АР с QRISK-3 ($r=0,573$; $p < 0,0001$), что совпадает с данными H. Pieringer и соавт. [20], которые также выявили корреляционную связь АІх с QRISK-3 ($r=0,330$; $p < 0,0001$).

Показано, что важную роль в развитии ССЗ при РА играет тяжесть заболевания, характеризующаяся активностью болезни, наличием внесуставных проявлений, позитивностью по РФ и АЦЦП, а также высоким уровнем маркеров воспаления. В ряде работ [21, 22] продемонстрировано, что более высокая активность по DAS28 и вы-

сокие значения острофазовых маркеров воспаления (СОЭ и СРБ) сопровождаются увеличением показателей АР. Эту ассоциацию связывают с влиянием хронического системного воспаления на сосудистую стенку. Воспаление приводит к функциональным (эндотелиальной дисфункции) и структурным нарушениям за счет снижения содержания эластина и увеличения количества коллагена в сосудистой стенке.

Несмотря на то, что повышенные значения СПВ и АІх являются ранними маркерами поражения сердечно-сосудистой системы, отражающими начальные функциональные изменения стенки сосудов, эти нарушения формируются постепенно и зависят от длительного воздействия хронического воспаления. В настоящей работе длительность РА была относительно небольшой (медиана составила 5 лет), что, возможно, не достаточно для существенного изменения ремоделирования сосудов. Тем не менее, по нашим данным, при относительно небольшой продолжительности основного заболевания была выявлена положительная корреляция АІх с длительностью РА. Аналогичные результаты получены в исследовании M. Vázquez-Del Mercado и соавт. [23], которые обнаружили, что каждый год продолжительности РА в большей степени способствует повышению жесткости артерий по сравнению с возрастом.

В нашем исследовании, несмотря на отсутствие прямых корреляционных связей с маркерами острой фазы воспаления и индексами активности, у позитивных по РФ и АЦЦП пациентов с более тяжелым течением заболевания, имеющие внесуставные проявления и осложнения, показатели СПВ и АІх были выше по сравнению с РФ/АЦЦП-негативными пациентами без внесуставных проявлений и осложнений. Можно предположить, что РА с внесуставными проявлениями сопровождается формированием изменений в артериях, способствующих увеличению АР. Данные о влиянии внесуставных проявлений РА на АР ограничены. В одном исследовании была отмечена тенденция к более высоким значениям СПВ и АІх при увеличении числа внесуставных проявлений РА, однако различия не достигали статистической значимости [24].

Известно, что повышенный уровень АЦЦП ассоциирован с быстрым прогрессированием РА, развитием внесуставных проявлений и отражает тяжесть заболевания [25]. Имеются немногочисленные данные, указывающие на то, что высокая концентрация АЦЦП может быть независимым фактором риска формирования АТБ [26] и способствовать увеличению риска развития ИБС [27]. Выявленная нами корреляционная связь между АІх и уровнем АЦЦП демонстрирует развитие ранних функциональных нарушений сосудистой стенки при РА, подтверждая таким образом ключевую роль воспаления в формировании АР.

Влияние противоревматической терапии на состояние артериальной стенки в настоящее время изучено недостаточно и остается важной областью исследований. В обзоре P. Anyfantí и соавт. [28] подчеркивается, что подавление системного воспаления может быть важным механизмом улучшения сосудистой функции и снижения АР. В большинстве исследований изучается влияние иммуносупрессивной терапии на АР, при этом в ряде работ [7, 29] продемонстрирован их потенциально благоприятный эффект. На небольшой группе пациентов с РА, получавших в течение 8 недель ингибиторы фактора некроза опухоли α ,

наблюдалось статистически значимое снижение СПВ — в среднем с $9,1 \pm 1,8$ до $8,6 \pm 1,4$ м/с ($p=0,04$) [30]. В то же время анти-В-клеточная терапия, которая обеспечивала снижение активности РА, не оказывала существенного влияния на АР после 6 и 12 месяцев лечения [31]. Влияние БПВП на АР не изучалось.

Лечение ГК рассматривается как независимый фактор ухудшения структурного состояния сосудистой стенки [32]. ГК могут вызывать повышение артериального давления, а также уровня глюкозы и липидов в сыворотке крови, тем самым увеличивая риск возникновения ССЗ. В то же время данные остаются противоречивыми [28]: краткосрочное применение с невысоких доз может оказывать благоприятный эффект за счет противовоспалительного действия, тогда как длительный прием высоких доз ассоциируется с ухудшением состояния стенки сосуда. В литературе подчеркивается необходимость дальнейших проспективных исследований для уточнения долгосрочных эффектов различных препаратов.

В настоящей работе 55% больных РА получали БПВП и 33% — ГК. ГИБП на момент включения не применялись. При этом пациенты, принимавшие ГК и БПВП, имели более высокие значения показателей АР. Полученные результаты в целом согласуются с данными литературы, указывающими на неоднозначный характер влияния противоревматической терапии на артериальную стенку.

Увеличение тКИМ указывает на формирование или наличие АТБ. В работе Н. Pieringer и соавт. [20] обнаружена связь СПВ с тКИМ. В нашем исследовании выявлена положительная корреляция СПВ и АИх с тКИМ и наличием АТБ, что может отражать связь функциональных изменений стенки сосудов с процессами ее ремоделирования.

Заключение

Таким образом, полученные результаты подчеркивают многофакторный механизм развития АР при РА, включающий как ТФР, так и факторы, связанные с заболеванием. Эти данные могут служить основой для стратификации риска ССО и персонализированного подбора терапии у пациентов с РА. Однако для более полного понимания данных механизмов необходимы проспективные и долгосрочные исследования по данной теме.

Исследование проводилось в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой РК 125020501434-1.

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Шалыгина М.В., Попкова Т.В., Волков А.В.

Интерпретация результатов: Шалыгина М.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Шалыгина М.В.

Критический обзор и редактирование: Попкова Т.В.

Общее руководство: Попкова Т.В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: достижения и нерешенные проблемы. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):4-7. [Nasonov EL, Lila AM. Rheumatoid arthritis: Achievements and unresolved issues. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):4-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000259
2. Black RJ, Lester S, Tieu J, Sinnathurai P, Barrett C, Buchbinder R, et al. Mortality estimates and excess mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(11):3576-3583. doi: 10.1093/rheumatology/kead106
3. Barkhane Z, Zaree A, Zulfiqar S, Qudoos A, Vaidhyula S, Jaiprada F, et al. Comparison of cardiovascular outcomes in patients with and without rheumatoid arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Cureus*. 2023;15(6):e40348. doi: 10.7759/cureus.40348
4. Raj R, Thomas S, Gorantla V. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A systematic review. *F1000Res*. 2022;27(11):466. doi: 10.12688/f1000research.112921.2
5. 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
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 arthritis 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. Васюк ЮА, Иванова СВ, Школьник ЕЛ, Котовская ЮВ, Милиагин 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, Kotovskaya 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
9. Гапон ЛИ. Гипертония и жесткость артериальной стенки в клинической практике: обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5924. [Gapon LI. Hypertension and arterial wall stiffness in clinical practice: Literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5924 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5924
10. Kim HL. Arterial stiffness and hypertension. *Clin Hypertens*. 2023;29(1):31. doi: 10.1186/s40885-023-00258-1
11. Kay J, Upchurch KS. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):5-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes279
12. Ассоциация ревматологов России. Ревматоидный артрит: клинические рекомендации. М.;2024. [Association of Rheumatologists of Russia. Rheumatoid arthritis: Clinical recommendations. Moscow;2024 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (Accessed: 22nd January 2026).
13. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid

- arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995;38(1):44-48. doi: 10.1002/art.1780380107
14. Hipsley-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
 15. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2007;23(1):75-80. doi: 10.1159/000097034
 16. Husaini ASA, Fathima A, Halawa D, Aakel N, Erre GL, Gior-do R, et al. Exploring endothelial dysfunction in major rheumatic diseases: Current trends and future directions. *J Mol Med (Berl).* 2025;103(6):635-649. doi: 10.1007/s00109-025-02539-8
 17. Dzieża-Grudnik A, Sulicka J, Strach M, Siga O, Klimek E, Korko-sz M, et al. Arterial stiffness is not increased in patients with short duration rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Blood Press.* 2017;26(2):115-121. doi: 10.1080/08037051.2016.1232586
 18. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Protogerou AD, et al. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol.* 2015;34(5):853-859. doi: 10.1007/s10067-015-2914-1
 19. Pusterla L, Radovanovic D, Muggli F, Erne P, Schoenenberger AW, Schoenenberger-Berzins R, et al. Impact of cardiovascular risk factors on arterial stiffness in a countryside area of Switzerland: Insights from the Swiss longitudinal cohort study. *Cardiol Ther.* 2022;11(4):545-557. doi: 10.1007/s40119-022-00280-8
 20. Pieringer H, Pohanka E, Puchner R, Brummaier T. Association of vascular function and estimated cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(5):452-460. doi: 10.1016/j.rbre.2017.06.001
 21. Şirin Özcan AN, Aslan AN, Ünal Ö, Ercan K, Küçükşahin O. A novel ultrasound-based technique to establish a correlation between disease activity and local carotid stiffness parameters in rheumatoid arthritis. *Med Ultrason.* 2017;19(3):288-294. doi: 10.11152/mu-949
 22. Scanlon EM, Mankad R, Crowson CS, Kullo IJ, Mulvagh SL, Matteson EL, et al. Cardiovascular risk assessment in patients with rheumatoid arthritis: A correlative study of noninvasive arterial health testing. *Clin Rheumatol.* 2017;36(4):763-771. doi: 10.1007/s10067-016-3515-3
 23. Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Chavarria-Avila E, Cardona-Muñoz E, Ramos-Becerra C, Alanís-Sánchez A, et al. Disease duration of rheumatoid arthritis is a predictor of vascular stiffness: A cross-sectional study in patients without known cardiovascular comorbidities: A STROBE-compliant article. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(33):e7862. doi: 10.1097/MD.0000000000007862
 24. Crilly MA, Kumar V, Clark HJ, Williams DJ, Macdonald AG. Relationship between arterial dysfunction and extra-articular features in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(6):1761-1768. doi: 10.1007/s00296-011-1902-2
 25. Colina M, Campana G. Precision medicine in rheumatology: The role of biomarkers in diagnosis and treatment optimization. *J Clin Med.* 2025;14(5):1735. doi: 10.3390/jcm14051735
 26. Okano T, Inui K, Sugioka Y, Sugioka K, Matsumura Y, Takahashi S, et al. High titer of anti-citrullinated peptide antibody is a risk factor for severe carotid atherosclerotic plaque in patients with rheumatoid arthritis: The TOMORROW study. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(8):949-959. doi: 10.1111/1756-185X.13106
 27. López-Longo FJ, Oliver-Miñarro D, de la Torre I, González-Díaz de Rábago E, Sánchez-Ramón S, Rodríguez-Mahou M, et al. Association between anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and ischemic heart disease in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(4):419-424. doi: 10.1002/art.24390
 28. Anyfanti P, Bekiari E, Angeloudi E, Pagkopoulou E, Kitas GD, Dimitroulas T. Arterial stiffness in rheumatoid arthritis: Current knowledge and future perspectives. *Ind J Rheumatol.* 2022;17(2):157-165. doi: 10.4103/injr.injr_254_21
 29. Vassilopoulos D, Gravos A, Vlachopoulos C, Kandili A, Ioakeimidis N, Pectasides D, et al. Adalimumab decreases aortic stiffness independently of its effect in disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(2):359-364. doi: 10.1007/s10067-014-2718-8
 30. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, Joshi FR, Ostör AJ, Hall FC, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation.* 2012;126(21):2473-2480. doi: 10.1161/CIRCULATION.112.120410
 31. Mathieu S, Pereira B, Dubost JJ, Lusson JR, Soubrier M. No significant change in arterial stiffness in RA after 6 months and 1 year of rituximab treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):1107-1111. doi: 10.1093/rheumatology/kes006
 32. Anyfanti P, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, Koletsos N, Aslanidis S, Douma S. Association of non-invasive hemodynamics with arterial stiffness in rheumatoid arthritis. *Scand Cardiovasc J.* 2018;52(4):171-176. doi: 10.1080/14017431.2018.1453943

Шальгина 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>

Гендерные особенности течения системной красной волчанки в когорте кыргызских пациентов

Г.М. Койлубаева¹, Е.А. Асеева², С.К. Соловьев², А.М. Лиля^{2,3}

¹Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹National Center for Cardiology and Therapy named after Academician Mirsaid Mirrakhimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic 720040, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
³Russian 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

Системная красная волчанка (СКВ) поражает преимущественно женщин, однако наиболее тяжелый фенотип заболевания наблюдается у мужчин из-за высокой частоты поражения почек, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и раннего повреждения жизненно важных органов.

Цель исследования — изучить гендерные различия клинико-лабораторных проявлений, необратимого повреждения органов (НПО) и прогностических факторов тяжелого течения системной красной волчанки в когорте кыргызских пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. Для анализа гендерных различий пациенты были разделены на две группы: первую составили 65 (8,1%) мужчин (средний возраст $33,5 \pm 10,5$ года), вторую — 735 (91,9%) женщин (средний возраст $35,5 \pm 12,3$ года). Всем пациентам проведено общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты и обсуждение. Пациенты мужского и женского пола на момент включения в исследование не различались по возрасту, национальной принадлежности, образованию, коморбидной патологии, характеру течения и активности СКВ, однако длительность заболевания у мужчин была статистически значимо меньше, чем у женщин ($p < 0,05$). У мужчин чаще, чем у женщин, выявлялись тяжелые формы волчаночного нефрита (ВН) с преобладанием нефротического синдрома и острого повреждения почек, сочетанное поражение центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной систем, артрит, мезентерит и экссудативный плеврит ($p < 0,05$). У женщин при превалировании кожно-слизистого синдрома (93,6%) и алопеции (71,6%) частота поражения почек и нервной системы (НС) составляла 35,9% и 40,1% соответственно. НПО были выявлены у 163 пациентов, в том числе у 22 (13,5%) мужчин и 141 (86,5%) женщины. У 50 (6,3%) больных НПО отмечались со стороны НС (у 7,7% мужчин и 6,1% женщин). Следующими по частоте были повреждения почек, которые обнаружены в 40 (5%) случаях и у мужчин встречались статистически значимо чаще ($n=7$; 10,8%), чем у женщин ($n=33$; 4,5%) ($p=0,04$). Кроме того, у мужчин достоверно чаще наблюдались изменения периферических сосудов (ПФС) (1,5% против 0,1% соответственно; $p=0,03$) и кожи (3,1% против 0,4% соответственно; $p=0,01$). Предикторами тяжелого течения СКВ у пациентов мужского пола являлись гипокомплементемия по С4 ($p=0,012$), раннее накопление НПО ($p=0,006$), артрит ($p=0,009$), активный ВН с высоким уровнем сывороточного креатинина ($p=0,02$) и потерей белка более 500 мг/сут. ($p=0,001$). В то же время к числу независимых предикторов тяжелого течения СКВ у женщин относились острое течение болезни ($p=0,024$), гипокомплементемия по С3 ($p=0,031$), позитивность по антителам к Sm ($p=0,043$), поражение ПНС ($p=0,024$) и активный ВН с потерей белка более 500 мг/сут. ($p=0,015$).

Выводы. У мужчин кыргызской когорты больных с СКВ чаще, чем у женщин, встречаются мезентерит, экссудативный плеврит, олигоартрит, тяжелые формы ВН, сочетанное поражение ЦНС и ПНС, а также раннее накопление НПО — преимущественно со стороны почек, кожи и ПФС. В то же время у женщин частота поражения почек и НС составляла 35,9% и 40,1% соответственно. Независимыми предикторами тяжелого течения СКВ у мужчин являются гипокомплементемия по С4, раннее накопление НПО, поражение суставов, активный ВН с высоким уровнем сывороточного креатинина и потерей белка более 500 мг/сут., а у женщин — острый вариант течения болезни, гипокомплементемия по С3, позитивность по антителам к Sm, вовлечение ПНС и активный ВН с потерей белка более 500 мг/сут.

Ключевые слова: системная красная волчанка, кыргызская когорта, пол, гендерные различия, мужчина, женщина

Для цитирования: Койлубаева ГМ, Асеева ЕА, Соловьев СК, Лила АМ. Гендерные особенности течения системной красной волчанки в когорте кыргызских пациентов. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2): 175–184.

GENDER-SPECIFIC FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS IN A COHORT OF KYRGYZ PATIENTS

Gulazyk M. Koilubaeva¹, Elena A. Aseeva², Sergey K. Solovyev², Aleksander M. Lila^{2,3}

Systemic lupus erythematosus (SLE) predominantly affects women, with peculiar clinical, laboratory and gender manifestations. The most severe phenotype of the disease is observed in men due to the high frequency of kidney involvement, cardiovascular complications (CVC) and early damage to vital organs.

The aim of the study was to investigate gender differences in clinical and laboratory manifestations, irreversible organ damage, and prognostic factors for severe systemic lupus erythematosus in a cohort of Kyrgyz patients.

Materials and methods. The study included 800 patients with a confirmed diagnosis of SLE according to the 2012 SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) classification criteria. All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examinations. To analyze gender differences, patients were divided into two groups: group 1 consisted of 65 (8.1%) men (mean age 33.5 ± 10.5 years), group 2 — 735 (91.9%) women (mean age 35.5 ± 12.3 years). All patients underwent standard clinical, laboratory and instrumental examination.

Results and discussion. At the time of inclusion in the study, male and female patients did not differ in age, ethnicity, education, comorbidities, course, or activity of SLE ($p > 0.05$), except for disease duration, which was significantly

Контакты: Койлубаева
Гулазык Маликовна,
makmal@rambler.ru
Contacts:
Gulazyk Koilubaeva,
makmal@rambler.ru

Поступила 19.01.2026
Принята 11.03.2026

shorter in men than in women ($p<0.05$). Among the clinical manifestations of SLE, men were significantly more likely than women to have severe forms of lupus nephritis with a predominance of nephrotic syndrome and acute kidney injury, combined involvement of the central (CNS) and peripheral nervous systems (PNS), a high frequency of arthritis, mesenteritis and exudative pleuritis ($p<0.05$). In women, with a high prevalence of mucocutaneous manifestations (93.6%) and alopecia (71.6%), renal and nervous system (NS) involvement was observed in approximately 40% of cases (35.9% and 40.1%, respectively). The irreversible organ damage (IOD) was detected in 163 patients, including 22 (13.5%) men and 141 (86.5%) women. A significant proportion of patients with IOD had NS involvement — 50 (6.3%), including 7.7% of men and 6.1% of women. The next most common type of injury was kidney involvement, which was observed in 40 (5%) patients, significantly more often in men than in women (7 (10.8%) vs. 33 (4.5%); $p=0.04$). In addition, men were statistically significantly more likely to have peripheral vascular damage and skin changes (1 (1.5%) vs. 1 (0.1%), respectively; $p=0.03$) and (2 (3.1%) vs. 3 (0.4%), respectively; $p=0.01$). Adverse prognostic factors for severe SLE in male patients were C4 hypocomplementemia ($p=0.012$), previous accumulation of IOD ($p=0.006$), arthritis ($p=0.009$), active LN with high serum creatinine (SC) values ($p=0.02$), and protein loss of more than 500 mg/day ($p=0.001$). At the same time, independent predictors of severe SLE in women included acute disease course ($p=0.024$), C3 hypocomplementemia ($p=0.031$), positive anti-Smith antibodies ($p=0.043$), PNS involvement ($p=0.024$), and active SLE with proteinuria more than 500 mg/day ($p=0.015$).

Conclusions. Patients in the Kyrgyz cohort show a similar gender pattern in the clinical course, activity, laboratory, and immunological manifestations of SLE. However, compared to women, men have a higher incidence of mesenteritis, exudative pleuritis, oligoarticular arthritis, severe forms of vasculitis, combined CNS and PNS involvement, as well as early accumulation of damage mainly to the kidneys, skin PNS. At the same time, women more frequently present with mucocutaneous manifestations, alopecia and fever, while renal and NS involvement occurs in approximately 40% of cases. Independent predictors of the risk of severe SLE in men are C4 hypocomplementemia, earlier accumulation of IOD, joint involvement, active LN with high SC values and protein loss of more than 500 mg/day. In women, predictors include acute disease onset, C3 hypocomplementemia, positive anti-Smith antibodies, PNS involvement and proteinuria >500 mg/day.

Key words: systemic lupus erythematosus, Kyrgyz cohort, sex, gender differences, male, female

For citation: Koilubaeva GM, Aseeva EA, Solovyev SK, Lila AM. Gender-specific features of the clinical course of systemic lupus erythematosus in a cohort of Kyrgyz patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2): 175–184 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-175-184

Системная красная волчанка — это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1]. СКВ чаще развивается у пациентов женского пола в активном репродуктивном возрасте; соотношение женщин и мужчин составляет 9–10:1, до полового созревания — 2–6:1, в постменопаузальном периоде — 3–8:1 [2–4].

Гендерное неравенство с преобладанием женщин и небольшое количество мужчин ограничивают возможность изучения причин, а также патогенетических механизмов, обуславливающих гетерогенность клинических проявлений, течения и исхода СКВ в зависимости от пола [2, 5, 6]. Совсем недавно все большее число когортных и популяционных исследований демонстрировало разное течение СКВ у пациентов мужского и женского пола, указывая на более тяжелые клинико-лабораторные проявления и органические повреждения у мужчин по сравнению с женщинами [7–9]. Однако в последнее время некоторые исследователи утверждают обратное. Так, согласно систематическому обзору K.D. Boodhoo и соавт. [10] была выявлена схожесть клинических проявлений СКВ у мужчин и женщин, относящихся к разным этническим группам с разной экологической, социально-культурной, экономической и поведенческой средой, а также с разной до-

ступностью к медицинской помощи. По мнению других авторов, у мужчин в целом наблюдается менее благоприятный долгосрочный прогноз с более высоким риском тяжелого поражения жизненно важных органов в первые годы заболевания [5].

Цель исследования — изучить гендерные различия клинико-лабораторных проявлений, необратимых повреждений органов и предикторов тяжелого течения системной красной волчанки в когорте кыргызских пациентов.

Материал и методы

В исследование включены 800 пациентов с достоверным диагнозом СКВ, соответствующих классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [11], наблюдавшихся в клинике Национального центра кардиологии и терапии (НЦКиТ) им. акад. М. Миррахимова с января 2012 по декабрь 2024 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн когортного проспективного исследования и используемые методы обследования одобрены Локальным этическим комитетом при НЦКиТ в 2012 г. (протокол № 4 от 26.04.2012г.). **Критерии включения:** достоверный диагноз СКВ; подписанное информированное согласие на участие; возраст 18 лет и старше. Для анализа гендерных различий пациенты были разделены на две группы:

первую составили 65 (8,1%) мужчин (средний возраст $33,5 \pm 10,5$ года), вторую – 735 (91,9%) женщин (средний возраст $35,5 \pm 12,3$ года).

Всем пациентам проведено общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Вариант течения СКВ по характеру дебюта заболевания верифицировался согласно классификации В.А. Насоновой (1972) [12] как острый, подострый или хронический. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000): 0 – нет активности, 1–5 – низкая активность, 6–10 – средняя активность, 11–19 – высокая активность; >20 баллов – очень высокая активность [13]. Диагностика нейропсихических проявлений (НП) проводилась в соответствии с модифицированными классификационными критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2001 г. [14]. НПО оценивались с помощью индекса повреждения (ИП) SLICC/ACR (1996) [15]. Для достоверной оценки накопления повреждений в зависимости от пола пациенты были разделены на две группы с развитием НПО до и после 5 лет от начала СКВ. Диагноз ВН устанавливался согласно критериям ACR 2004 г. [16]. Для определения острого повреждения почек (ОПП) были использованы критерии KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 г. [17]. С целью выявления степени снижения скорости клубочковой фильтрации и выраженности протеинурии применялась классификация хронической болезни почек по KDIGO (2012) [18].

Статистическая обработка представленных данных проводилась с использованием программы SPSS 23.0 (IBM Corp., США). Для количественных признаков было рассчитано среднее арифметическое значение (M) $\pm$ стандартное отклонение (SD , standard deviation). Переменные с распределением отличным от нормального представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным разбросом [25-й; 75-й перцентили]. При сравнительном анализе данных с нормальным распределением применялся критерий Стьюдента. При распределении, отличным от нормального, использовался критерий Манна – Уитни. Качественные переменные сравнивались с помощью критерия χ^2 , двусторонних критериев Фишера и Пирсона с поправкой Йетса. Предикторы тяжелого течения СКВ у мужчин и женщин определялись с помощью множественной логистической регрессии пошаговым обратным подходом (Backward – Wald) с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая и клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. В нашей когорте соотношение мужчин и женщин составило 11:1. Пациенты мужского и женского пола на момент включения в исследование не различались по возрасту (в среднем

Таблица 1. Характеристика больных

Показатель	Мужчины (n=65)	Женщины (n=735)	p
Национальность: кыргызы/азиаты/славяне, n (%)	55 (84,6)/5 (7,7)/5 (7,7)	652 (88,7)/56 (7,6)/27 (3,7)	0,74/0,16/0,94
Возраст на момент включения (лет), $M \pm SD$	$33,5 \pm 10,5$	$35,5 \pm 12,3$	0,19
Возраст дебюта СКВ (лет), $M \pm SD$	$30,3 \pm 11,1$	$30,9 \pm 12,3$	0,73
Образование, n (%)			
– среднее	39 (60)	362 (49,3)	0,35
– среднее специальное	12 (18,5)	98 (13,3)	0,33
– высшее	14 (21,5)	275 (37,4)	0,06
Социальный статус, n (%)			
– низкий	26 (40)	289 (39,3)	0,94
– средний	38 (58,5)	386 (52,5)	0,62
– выше среднего	1 (1,5)	60 (8,2)	0,07
Длительность СКВ на момент включения (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	18 [5; 40]	29 [8; 84]	0,01
Длительность СКВ на момент установления диагноза (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [3; 24]	12 [4; 48]	0,13
Характер течения СКВ по дебюту, n (%)			
– острое	27 (41,5)	240 (32,7)	0,32
– подострое	26 (40)	255 (34,6)	0,56
– хроническое	12 (18,5)	240 (32,7)	0,07
Активность СКВ (по SLEDAI-2K), n (%):			
– ремиссия	0	5 (0,7)	0,51
– низкая	2 (3,1)	53 (7,2)	0,23
– умеренная	17 (26,1)	213 (29)	0,71
– высокая	23 (35,4)	267 (36,3)	0,92
– очень высокая	23 (35,4)	197 (26,8)	0,27

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; p – статистическая значимость различий между группами

33,5±10,0 и 35,5±12,3 года соответственно; $p=0,19$) и возрасту дебюта СКВ (30,3±11,1 и 30,9±12,3 года соответственно; $p=0,73$), времени установления диагноза, национальной принадлежности, социальному статусу, образованию, коморбидной патологии и характеру течения, но у мужчин длительность заболевания была статистически значительно меньше, чем у женщин (медиана 18 [5; 40] и 29 [8; 84] месяцев соответственно; $p=0,01$). И у мужчин, и у женщин чаще встречалась высокая активность СКВ по индексу SLEDAI-2K: ее частота значительно не различалась и составляла 70,8% ($n=46$) и 63,1% ($n=464$) соответственно ($p=0,57$).

Согласно данным, представленным в таблице 2, среди клинических проявлений СКВ у мужчин в сравнении с женщинами статистически значительно чаще выявлялось сочетанное поражение ЦНС и ПНС (в 6 (9,2%) и 23 (3,1%) случаях соответственно; $p=0,02$), почек с преобладанием нефротического синдрома (в 13 (20%) и 54 (7,3%) случаях соответ-

ственно; $p=0,002$) и ОПП (в 5 (7,7%) и 18 (2,4%) случаях соответственно; $p=0,02$) с сопоставимыми средними значениями уровня сывороточного креатинина (СК; у женщин – 218±143 мкмоль/л, у мужчин – 274±208 мкмоль/л; $p=0,16$). Кроме того, при одинаковой частоте поражения суставов (49,2% ($n=32$) у мужчин и 44,6% ($n=328$) у женщин; $p=0,66$) у мужчин чаще, чем у женщин, встречался олигоартрит (в 10,8% ($n=7$) и 3,8% ($n=28$) случаев соответственно; $p=0,01$), мезентерит (в 1,5% ($n=1$) и 0,1% ($n=1$) случаев соответственно; $p=0,03$) и экссудативный плеврит (в 32,3% ($n=21$) и 18,1% ($n=133$) случаев соответственно; $p=0,03$). У женщин и у мужчин превалировал кожно-слизистый синдром, с сопоставимой частотой диагностировано поражение ЦНС, проявляющееся в основном тяжелой депрессией (у 21 (32,3%) мужчины и 50 (20,4%) женщины; $p=0,08$) с доминированием зрительных и слуховых галлюцинаций у женщин (7,2%; $n=53$).

Таблица 2. Сравнительная характеристика клинических и лабораторных проявлений системной красной волчанки в зависимости от пола

Показатель	Мужчины ($n=65$)		Женщины ($n=735$)		p
	n	%	n	%	
Лихорадка	33	50,8	311	42,3	0,42
Алопеция	38	58,5	526	71,6	0,34
Кожно-слизистый синдром	58	89,2	688	93,6	0,79
– ОККВ	29	50	386	56,1	0,48
– ПККВ	3	5,2	11	1,6	0,07
– ХККВ	5	8,6	43	6,2	0,57
– язвы полости рта	11	19	161	23,4	0,44
– энантема	9	15,5	74	10,8	0,39
– язвы полости носа	1	1,7	13	1,9	0,89
Васкулит	17	26,2	184	25	0,88
Феномен Рейно	4	6,2	64	8,7	0,5
Артрит	32	49,2	328	44,6	0,66
– олигоартрит	7	10,8	28	3,8	0,01
– полиартрит	25	38,5	300	40,8	0,81
Миозит	4	6,2	20	2,7	0,14
Поражение серозных оболочек	34	52,3	334	45,4	0,53
– перикардит	30	55,9	306	33,9	0,66
• адгезивный	20	30,8	179	24,3	0,38
• экссудативный	10	15,4	127	17,3	0,74
– плеврит	21	32,3	144	19,6	0,06
• адгезивный	0	0	11	1,5	0,32
• экссудативный	21	32,3	133	18,1	0,03
Поражение сердца	3	4,6	24	3,3	0,58
– миокардит	3	4,6	21	2,9	0,44
– эндокардит	0	0	2	0,3	0,67
– коронарит	0	0	1	0,1	0,77
Поражение ЖКТ	2	3,1	39	5,3	0,45
– гепатит	1	1,5	35	4,8	0,24
– мезентерит	1	1,5	1	0,1	0,03
– панкреатит	0	0	2	0,3	0,67
– энтероколит	0	0	1	0,1	0,77

Показатель	Мужчины (n=65)		Женщины (n=735)		p
	n	%	n	%	
Антифосфолипидный синдром	1	1,5	29	3,9	0,34
– тромбоз	1	1,5	12	1,6	0,95
– акушерская патология	0	0	13	1,8	0,28
– ОНМК	0	0	2	0,3	0,67
– транзиторная ишемическая атака	0	0	1	0,1	0,77
– ТЭЛА	0	0	1	0,1	0,77
Поражение нервной системы	33	50,8	295	40,1	0,29
– ЦНС	19	29,2	220	29,9	0,93
– ПНС	8	12,3	52	7,1	0,16
– ЦНС в сочетании с ПНС	6	9,2	23	3,1	0,02
Волчаночный нефрит	31	47,7	264	35,9	0,22
– суточная протеинурия >500 мг/сут.	26	40	201	27,3	0,12
– нефротический синдром	13	20	54	7,3	0,002
– ОПП	5	7,7	18	2,4	0,02
– БПГН	6	9,2	40	5,4	0,24
Хроническая болезнь почек					
– С1	13	20	89	12,1	0,12
– С2	5	7,7	53	7,2	0,89
– С3а	2	3,1	32	4,4	0,64
– С3б	5	7,7	37	5	0,39
– С4	5	7,7	40	5,4	0,48
– С5	1	1,5	13	1,8	0,89
Поражение органов дыхания	6	9,2	70	9,5	0,94
– пневмонит	4	6,2	34	4,6	0,59
– легочная артериальная гипертензия	1	1,5	13	1,8	0,89
– ТЭЛА	0	0	6	0,8	0,47
– острый геморрагический альвеолит	0	0	1	0,1	0,77
– ИЗЛ	1	1,5	16	2,2	0,74
Гематологические нарушения	34	52,3	327	44,5	0,46
– Кумбс-позитивная гемолитическая анемия	1	1,5	16	2,2	0,74
– лейкопения	6	9,2	55	7,5	0,64
– лимфопения	21	32,3	219	30	0,76
– тромбоцитопения	6	9,2	37	5	0,18
НИФ АНА на клеточной линии HEp-2	32	49,2	454	61,8	0,31
Анти-дсДНК	50	76,9	510	69,4	0,61
Гипокомплементемия по С3	35	53,8	341	46,4	0,49
Гипокомплементемия по С4	31	47,7	386	52,5	0,67
Анти-Sm	30	46,2	278	37,8	0,39
Анти- Ro/La	11	16,9	148	20,1	0,61
аФЛ	4	6,2	76	7,3	0,32
– волчаночный антикоагулянт	1	1,5	8	1,1	0,36
– аКЛ IgG/IgM	3	4,6	47	6,4	0,59
– анти-β2ГП-1 IgG/IgM	0	0	21	2,9	0,17
Положительная прямая реакция Кумбса без гемолитической анемии	0	0	25	3,4	0,14

Примечание: ОККВ – острая кожная красная волчанка; ПККВ – подострая кожная красная волчанка; ХККВ – хроническая кожная красная волчанка; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ЦНС – центральная нервная система; ПНС – периферическая нервная система; ОПП – острое повреждение почек; БПГН – быстро прогрессирующий гломерулонефрит; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; НИФ – непрямо-иммунофлюоресценция; АНА – антиядерные антитела; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; анти-Ro/La – антитела к Ro/La; аФЛ – антифосфолипидные антитела; аКЛ – антитела к кардиолипинам; анти-β2ГП-1 – антитела к β2-гликопротеину-1; p – статистическая значимость различий между группами

В таблице 3 приведена сравнительная характеристика частоты и спектра НПО у мужчин и женщин на момент включения в исследование. Так, НПО были выявлены у 163 (20,4%) больных, в том числе у 22 (13,5%) мужчин и 141 (86,5%) женщины. Всего у 163 пациентов определялись 225 изолированных и сочетанных НПО. У мужчин медиана промежутка от начала болезни до развития НПО составляла 6,5 [6; 48] мес., у женщин – 14 [6; 72] мес. У мужчин отмечалась статистически значимо более высокая частота НПО, чем у женщин (33,8% ($n=22$) и 19,2% ($n=141$) соответственно; $p=0,03$) с более ранним накоплением повреждений (18 (27,7%) против 101 (13,7%) соответственно; $p=0,001$). В 8,9% случаев причиной развития НПО являлась лекарственная терапия, преимущественно глюкокортикоидами (ГК) – у 53,5% мужчин и 45,1% женщин. Большая

часть НПО (19,3%) непосредственно была связана с течением самого заболевания. У значительной части больных отмечались изменения НС ($n=50$; 6,3%), 5 (7,7%) из них – у мужчин, 45 (6,1%) – у женщин. Вторыми по частоте были повреждения почек ($n=40$; 5%), статистически значимо чаще выявлявшиеся у мужчин, чем у женщин (7 (10,8%) против 33 (4,5%); $p=0,04$). Следующими по частоте были НПО со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) – 33 (4,1%), без значимого гендерного различия (2 (3,1%) против 31 (4,2%); $p=0,067$). Повреждения легких встречались у 31 (3,9%) пациента, в том числе у 2 (3,1%) мужчин и 29 (3,9%) женщин. У мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин, наблюдались изменения ПФС (1 (1,5%) против 1 (0,1%) соответственно; $p=0,03$) и кожи (2 (3,1%) против 3 (0,4%) соответственно; $p=0,01$).

Таблица 3. Сравнительная характеристика частоты и спектра необратимого повреждения органов в зависимости от пола

Показатели	Все пациенты с СКВ ($n=800$)		Мужчины ($n=65$)		Женщины ($n=735$)		p
Промежуток от начала СКВ до развития НПО (мес.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	12	[6; 72]	6,5	[6; 48]	14	[6; 72]	0,19
ИП SLICC/ACR, $M \pm SD$	1,64	$\pm 0,95$	1,55	$\pm 0,8$	1,65	$\pm 0,97$	0,62
Локализация и проявления НПО							
Время от начала СКВ до развития НПО							
– до 5 лет	119	14,9	18	27,7	101	13,7	0,01
– после 5 лет	44	5,5	4	6,2	40	5,4	0,82
Общее количество НПО	163	20,4	22	33,8	141	19,2	0,03
Орган зрения							
– катаракта	7	0,9	2	3,1	5	0,7	
– изменения сетчатки	3	0,4	0	0	3	0,4	
– атрофия зрительного нерва	9	1,1	0	0	9	1,2	
Всего поражений органа зрения	19	2,4	2	3,1	17	2,3	0,71
Нервная система:							
– когнитивные нарушения	8	1	1	1,5	7	1	
– судорожные припадки	4	0,5	1	1,5	3	0,4	
– инсульты	32	4	3	4,6	29	3,9	
– поражение ЧМН	0	0	0	0	0	0	
– периферическая невропатия	2	0,3	0	0	2	0,3	
– поперечный миелит	4	0,5	0	0	4	0,5	
Всего поражений нервной системы	50	6,3	5	7,7	45	6,1	0,64
Почки							
– СКФ < 50 мл/мин	24	3	4	6,2	20	2,7	
– протеинурия > 3,5 г/сут.	1	1,3	0	0	1	0,1	
– ТПН	15	1,9	3	4,6	12	1,6	
Всего поражений почек	40	5	7	10,8	33	4,5	0,04
Легкие							
– ЛАГ	16	2	1	1,5	15	2	
– легочный фиброз	13	1,6	0	0	13	1,8	
– сморщенное легкое	1	0,1	1	1,5	0	0	
– плевральный фиброз	0	0	0	0	0	0	
– инфаркт легкого	1	0,1	0	0	1	0,1	
Всего поражений легких	31	3,9	2	3,1	29	3,9	0,74
Сердце							
– стенокардия	19	2,4	1	1,5	18	2,4	
– инфаркт миокарда	0	0	0	0	0	0	
– кардиомиопатия	12	1,5	1	1,5	11	1,5	
– поражение клапанов	1	0,1	0	0	1	0,1	
– перикардэктомия	1	0,1	0	0	1	0,1	

Показатели	Все пациенты с СКВ (n=800)		Мужчины (n=65)		Женщины (n=735)		p
Всего поражений сердца	33	4,1	2	3,1	31	4,2	0,67
Периферические сосуды:							
– перемежающаяся хромота	0	0	0	0	0	0	
– небольшая потеря ткани	1	0,1	0	0	1	0,1	
– значительная потеря ткани	1	0,1	1	1,5	0	0	
– венозный тромбоз	0	0	0	0	0	0	
Всего поражений ПФС	2	0,3	1	1,5	1	0,1	0,03
ЖКТ							
– хирургическая операция на верхней части ЖКТ	2	0,3	1	1,5	1	0,1	
– спленэктомия	3	0,4	0	0	3	0,4	
Всего поражений ЖКТ	5	0,6	1	1,5	4	0,5	0,33
Костно-мышечная система							
– мышечная атрофия и слабость	1	0,3	0	0	1	0,1	
– деформирующий артрит	7	0,9	0	0	7	1	
– остеопороз с переломами	7	0,9	0	0	7	1	
– аваскулярный некроз	9	1,1	1	1,5	8	1,1	
– остеомиелит	0	0	0	0	0	0	
Всего поражений костно-мышечной системы	24	3	1	1,5	23	3,1	0,48
Кожа							
– рубцовая алопеция	1	0,3	1	1,5	0	0	
– обширное рубцевание	4	0,5	1	1,5	3	0,4	
Всего поражений кожи	5	0,6	2	3,1	3	0,4	0,01
Поражение половой системы	0	0	0	0	0	0	
Сахарный диабет	15	1,9	3	4,6	12	1,6	0,09
Малигнизация	1	0,1	0	0	1	0,1	
Всего различных НПО	225	28,1	26	40	199	27,1	0,11

Примечание: СКВ – системная красная волчанка; НПО – необратимое повреждение органов; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); ЧМН – черепно-мозговые нервы; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТПН – терминальная почечная недостаточность; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ПФС – периферические сосуды; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; p – статистическая значимость различия между группами

При множественной логистической регрессии показано, что факторами риска тяжелого течения СКВ у пациентов мужского пола являлись раннее накопление НПО (ОШ=1,897; 95% ДИ: 1,206–2,984; $p=0,006$), активный ВН с высокими значениями СК и потерей белка более 500 мг/сут., артрит и гипокплементия по С4 с коэффициентом множественной детерминации $R^2=0,24$. При этом независимыми предикторами риска тяжелого течения СКВ у женщин являлись острый характер течения болезни, активный ВН с потерей белка более 500 мг/сут., поражение ПНС, гипокплементия по С3 и наличие анти-Sm с коэффициентом множественной детерминации $R^2=0,21$ (табл. 4).

Обсуждение

В последние годы наблюдается рост числа исследований, посвященных изучению гендерных различий течения СКВ. В настоящем исследовании представлена сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений, НПО и независимых предикторов риска тяжелого течения СКВ у пациентов кыргызской популяции в зависимости от пола. В нашей когорте соотношение женщин и мужчин составило 11:1. При наличии ВН и НП данное соотношение снижалось до 9:1 и 8,5:1 соответственно, что согласуется с результатами китайского регистра CSTAR V

Таблица 4. Факторы риска тяжелого течения системной красной волчанки в зависимости от пола

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
Мужчины (n=65)			
Поражение суставов	2,233	1,222–4,083	0,009
Высокий уровень сывороточного креатинина	1,005	1,001–1,009	0,02
Потеря белка более 500 мг/сут.	1,001	1,000–1,001	0,001
ИП SLICC/ACR>0	1,897	1,206–2,984	0,006
Гипокплементия по С4	3,314	1,304–8,423	0,012
$R^2=0,24$			
Женщины (n=735)			
Острый вариант течения	2,410	1,121–5,181	0,024
Поражение периферической нервной системы	2,916	1,459–5,826	0,002
Потеря белка более 500 мг/сут.	1,000	1,000–1,000	0,015
Гипокплементия по С3	2,325	1,080–5,005	0,031
Анти-Sm	1,812	1,018–3,227	0,043
$R^2=0,21$			

Примечание: ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; p – статистическая значимость различий между группами; ИП – индекс повреждения; SLICC – Systemic Lupus International Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); анти-Sm – антитела к Smith-антигену

(Chinese SLE Treatment and Research group registry) [19], в котором соотношение женщин и мужчин составило 10:1, а при поражении почек — 7,4:1. Согласно данным ряда исследований, дебют СКВ у мужчин, в отличие от женщин, наблюдается в более позднем возрасте [7, 20]. Однако в исследовании GLADEL [8] возраст начала СКВ у латиноамериканских мужчин не превышал 27 лет, что было меньше, чем у наших ($30,3 \pm 11,1$ года) и китайских ($37 \pm 15,8$ года) пациентов [21].

На момент включения в исследование мужчины и женщины нашей когорты были примерно одного возраста ($33,5 \pm 10,5$ и $35,5 \pm 12,3$ года соответственно; $p=0,19$). Средний возраст начала заболевания у мужчин и женщин также был сопоставим ($30,3 \pm 11,1$ и $30,9 \pm 12,3$ года соответственно; $p=0,73$). Среди пациентов мужского и женского пола отмечалась однородность этнической принадлежности с преобладанием кыргызов (84,6% и 88,7% соответственно); значительно реже встречались пациенты других азиатских (7,7% и 7,6% соответственно) и славянских (7,7% и 3,7% соответственно) национальностей. В американской когорте, по данным С. Rice и соавт. [22], среди мужчин с СКВ преобладали европеоиды (41%) и представители других расовых/этнических групп (36%), в то время как афроамериканцы составили всего 24%. Что касается женщин, то среди них большая часть были европеоидного (41%), одна треть — афроамериканского (31%), четверть — латиноамериканского (24%) происхождения; 28% — разной этнической принадлежности.

В обзоре К. Albrecht и соавт. [23] приводятся данные о существенных гендерных различиях клинико-лабораторных проявлений СКВ. Так, у мужчин по сравнению с женщинами манифестация заболевания наблюдалась в более старшем возрасте, значительно чаще выявлялись признаки высокой активности, инфекционной патологии, серозита, антифосфолипидного синдрома (АФС), тяжелых форм ВН и серьезных ССО. У женщин чаще, чем у мужчин, встречались кожные и сосудистые проявления (алопеция, фотодерматит, феномен Рейно), остеопороз и антитела к Ro/SSA. В недавнем систематическом обзоре S.B. Mahmood и соавт. [24] у мужчин, кроме превалирования диффузного пролиферативного ВН IV/V класса (ОШ=1,26; 95% ДИ: 1,01–1,56), выявлялись худшие почечные исходы и меньшая вероятность достижения ремиссии относительно поражения почек (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,39–0,68). В мета-анализе М.Н. Lee и соавт. [25] при сравнении пациентов с СКВ азиатской принадлежности с представителями неазиатского происхождения не было обнаружено статистически значимых различий по тяжелым органам проявлениям, таким как ВН и НП (ОШ=1,398; $p=0,320$ и ОШ=1,224; $p=0,53$ соответственно), в то же время у азиатских мужчин по сравнению с женщинами отмечалась более высокая распространенность ВН и тромбоцитопении.

По результатам нашего исследования у мужчин и женщин одинаково часто наблюдалась высокая активность по индексу SLEDAI-2K (70,8% и 63,1% соответственно; $p=0,57$) и отмечалась схожесть определенных клинических и почти всех лабораторных проявлений СКВ. Выявлялась полная сопоставимость кожно-слизистого синдрома, лихорадки, васкулита, феномена Рейно, миозита, серозита, АФС, поражения легких и сердца. Тем не менее, у мужчин статистически значимо чаще встречались тяжелые формы ВН, сочетанное поражение ЦНС и ПНС, олигоартрит, мезентерит и экссудативный плев-

рит ($p<0,05$). Частота поражения почек и НС у женщин нашей когорты составляла 35,9% и 40,1% соответственно. У мужчин и женщин в равной мере наблюдалось вовлечение ЦНС ($p>0,05$) с преобладанием тяжелой депрессии (в 32,3% и 20,4% случаев соответственно). Общая частота поражения почек в нашей когорте составила 36,9% и была сопоставима с распространенностью ВН среди китайских пациентов (33,3%) из когорты CSTAR XVII [21]. Как и ожидалось, у китайских мужчин по сравнению с женщинами определялся более старший возраст дебюта СКВ ($37 \pm 15,8$ и $35,1 \pm 13,7$ года соответственно; $p=0,006$). При этом отсутствовали статистически значимые гендерные различия по длительности заболевания ($p=0,73$) и целому ряду клинико-лабораторных проявлений, в том числе по частоте кожно-слизистого синдрома, васкулита, миозита, тромбоцитопении, НП, анти-дсДНК, анти-Sm и антифосфолипидных антител, хотя лихорадка, ВН и серозит чаще встречались у мужчин. У китайских женщин выявлена более высокая, чем у мужчин, частота лейкопении (20,5% против 25,4%; $p=0,002$), артрита (22,0% против 29,9%; $p<0,001$), антител к SSA (40,3% против 53,6%; $p<0,001$) и SSB (13,5% против 20,4%; $p<0,001$).

Одними из важных клинических аспектов при СКВ являются предотвращение НПО и выявление факторов, влияющих на их развитие [25]. В нашей когорте более высокая частота и более ранее накопление НПО у мужчин по сравнению с женщинами прежде всего были обусловлены агрессивным началом заболевания, тяжелым течением ВН с проявлениями нефротического синдрома и ОПП. Развитие большего числа НПО у наших больных на момент включения являлось следствием течения самого заболевания (19,3%), тогда как их возникновение в связи с лекарственной терапией наблюдалось в 2 раза реже (8,9%). Среди кумулятивных повреждений превалировали изменения со стороны НС (6,3%), встречавшиеся в 7,7% случаев у мужчин и в 6,1% — у женщин. Следующими по частоте были повреждения почек (5%), статистически значимо чаще встречавшиеся у мужчин. Стойкие изменения кожи и ПФС также статистически значимо чаще отмечались у мужчин. Между тем значения ИП у мужчин и женщин были сопоставимы. НПО у наших больных встречались реже (20,4%), чем у китайских пациентов (89,6%), и чаще выявлялись у мужчин обеих когорт (33,8%; $p=0,03$ и 25,7%; $p=0,028$ соответственно) [21]. Однако в китайской когорте значения ИП у мужчин были статистически значимо выше, чем у женщин ($0,47 \pm 1,13$ и $0,34 \pm 0,81$ соответственно; $p=0,02$). У большинства китайских пациентов среди НПО лидирующее место занимало повреждение почек (7,8%). Сахарный диабет (СД) у мужчин выявлялся статистически значимо чаще, чем у женщин (1,1% и 0,5% соответственно; $p=0,047$), включая повреждения ССС (3,1% и 1,7% соответственно; $p=0,009$), почек (11,1% и 7,4% соответственно; $p<0,001$) и ПФС (2,4% и 0,8% соответственно; $p<0,001$). По данным R. Kandane-Rathnayake и соавт. [26], в мультиэтнической когорте частота НПО достигала 21%. У этих пациентов пожилой возраст, СД, повреждения кожи и высокая кумулятивная доза ГК являлись статистически значимыми предикторами развития НПО как минимум в одной системе, но с разной органной локализацией. Было выявлено, что азиатская принадлежность повышала риск развития СД и накопления повреждений глаз, но оказывала защитное действие относительно повреждения ПФС.

Выявление прогностических факторов риска развития и тяжелого течения СКВ имеет важное клиническое значение для стратификации групп пациентов с неблагоприятным исходом и, следовательно, для подбора соответствующей патогенетической терапии. В нашей когорте выявлены существенные гендерные различия риска тяжелого течения СКВ. Так, у мужчин прогностическими факторами, определяющими тяжесть течения заболевания, являлись гипокомплементемия по С4 ($p=0,012$), ранее накопление НПО ($p=0,006$), поражение суставов ($p=0,009$), активный ВН с высоким уровнем СК ($p=0,02$) и потерей белка более 500 мг/сут. ($p=0,001$), а у женщин — острый характер течения болезни ($p=0,024$), гипокомплементемия по С3 ($p=0,031$), наличие анти-Sm ($p=0,043$), поражение ПНС ($p=0,024$) и активный ВН с потерей белка более 500 мг/сут. ($p=0,015$). В обзоре Y. Katayama и соавт. [27] мужской пол был выделен как один из значимых предикторов повреждения ССС [28], а у испанских пациентов — рефрактерного течения СКВ [29]. В кубинской когорте, кроме анти-дсДНК (ОШ=15,82; 95% ДИ: 1,08–1,22; $p<0,001$) и снижения уровня С3 (ОШ=36,5; 95% ДИ: 13,52–81,91; $p<0,001$), наиболее значимым предиктором поражения почек являлось отношение альбумин/глобулин (AGR, albumin-globulin ratio) <1 (ОШ=47,58; 95% ДИ: 11,85–79,17; $p<0,001$) [30]. Более того, риск развития ВН у кубинских мужчин ассоциировался с внезапным началом заболевания, длительным курением, наличием более 4 классификационных критериев СКВ, высокой активностью, поражением серозных и слизистых оболочек.

Выводы

У мужчин и женщин кыргызской когорты наблюдается схожая картина клинического течения, активности, лабораторных и иммунологических проявлений СКВ. Тем не менее, у мужчин отмечается более высо-

кая, чем у женщин, частота мезентерита, экссудативного плеврита, олигоартрита, тяжелых форм ВН, сочетанного поражения ЦНС и ПНС, а также раннее накопление НПО — преимущественно со стороны почек, кожи и ПФС. В то же время у женщин при преобладании кожно-слизистого синдрома, алопеции и лихорадки частота поражения почек и НС составила 35,9% и 40,1% соответственно. Независимыми предикторами риска тяжелого течения СКВ у мужчин являются гипокомплементемия по С4, ранее накопление НПО, поражение суставов, активный ВН с высоким уровнем СК и потерей белка более 500 мг/сут., а у женщин — острый вариант течения болезни, гипокомплементемия по С3, наличие анти-Sm, вовлечение ПНС и активный ВН с потерей белка более 500 мг/сут.

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Койлубаева Г.М.

Интерпретация результатов: Койлубаева Г.М.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Койлубаева Г.М.

Критический обзор и редактирование: Асеева Е.А., Соловьев С.К.

Общее руководство: Лиля А.М.

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: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
2. Schwartzman-Morris J, Putterman C. Gender differences in the pathogenesis and outcome of lupus and of lupus nephritis. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012:604892. doi: 10.1155/2012/604892
3. Murphy G, Isenberg D. Effect of gender on clinical presentation in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2108–2115. doi: 10.1093/rheumatology/ket160
4. Simard JF, Sjöwall C, Ronnblom L, Jönsen A, Svenungsson E. Systemic lupus erythematosus prevalence in Sweden in 2010: What do national registers say? *Arthritis Care Res*. 2014; 66:1710–1717. doi: 10.1002/acr.22355
5. Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, Scofield RH, Weisman MH. Review: Male systemic lupus erythematosus: A review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119–129. doi: 10.1177/0961203309350755
6. Hughes T, Adler A, Merrill JT, Kelly JA, Kaufman KM, Williams A, et al. Analysis of autosomal genes reveals gene-sex interactions and higher total genetic risk in men with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):694–699. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200385
7. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol*. 2012; 39:759–769. doi: 10.3899/jrheum.111061
8. Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus*. 2005;14(12):938–946. doi: 10.1191/0961203305lu2245oa
9. Faezi ST, Hosseini Almodarresi M, Akbarian M, Gharibdoost F, Akhlaghi M, Jamshidi A, et al. Clinical and immunological pattern of systemic lupus erythematosus in men in a cohort of 2355 patients. *Int J Rheum Dis*. 2014;17(4):394–399. doi: 10.1111/1756-185X.12268
10. Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. A systematic review and meta-analysis. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(29):e4272. doi: 10.1097/MD.0000000000004272
11. 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
12. Насонова ВА. Системная красная волчанка. М.: Медицина; 1972. [Nasonova VA. Systemic lupus erythematosus. Moscow: Meditsina; 1972 (In Russ.)]
13. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29(2):288–291.

14. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. *Arthritis Rheum.* 2001;45(5):419-423. doi: 10.1002/1529-0131(200110)45:5<419::aid-art360>3.0.co;2-x
15. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996;39(3):363-369. doi: 10.1002/art.1780390303
16. Dooley M, Aranow C, Ginzler EM. Review of ACR renal criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(11):857-860. doi: 10.1191/0961203304lu2023oa
17. Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;(Suppl 1):1-126
18. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416
19. Zhang S, Su J, Li X, Zhang X, Liu S, Wu L, et al.; CSTAR co-authors. Chinese SLE Treatment and Research group (CSTAR) registry: V. Gender impact on Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(12):1267-1275. doi: 10.1177/0961203315585813
20. Renau AI, Isenberg DA. Male versus female lupus: A comparison of ethnicity, clinical features, serology and outcome over a 30-year period. *Lupus.* 2012;21:1041-1048. doi: 10.1177/0961203312444771
21. Gui Y, Bai W, Xu J, Duan X, Zhan F, Zhao C, et al.; CSTAR co-authors. Sex differences in systemic lupus erythematosus (SLE): An inception cohort of the Chinese SLE Treatment and Research Group (CSTAR) registry XVII. *Chin Med J (Engl).* 2022;135(18):2191-2199. doi: 10.1097/CM9.0000000000002360
22. Rice C, Ayyala DN, Shi H, Madera-Acosta A, Bell S, Qureshi A, et al. Sex and racial differences in systemic lupus erythematosus among US adults in the All of Us research program. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(10):2096-2106. doi: 10.1002/acr.25093
23. Albrecht K, Troll W, Callhoff J, Strangfeld A, Ohrndorf S, Mucke J. Sex- and gender-related differences in systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Rheumatol Int.* 2025;45(7):160. doi: 10.1007/s00296-025-05910-7
24. Mahmood SB, Aziz M, Malepati D, Lee-Smith W, Clark J, Brearley A, et al. Evaluating sex differences in the characteristics and outcomes of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Glomerular Dis.* 2024;4(1):19-32. doi: 10.1159/000535981
25. Lee MH, Koh JWH, Ng CH, Lim SHH, Cho J, Lateef A, et al. A meta-analysis of clinical manifestations in Asian systemic lupus erythematosus: The effects of ancestry, ethnicity and gender. *Semin Arthritis Rheum.* 2022; 52:151932. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.12.004
26. Kandane-Rathnayake R, Zolito L, Choi JJ, Golder V, Louthrenoo W, Chen YH, et al. Predictors of damage accrual by organ domain in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2026;65(2): keaf610. doi: 10.1093/rheumatology/keaf610
27. Katayama Y, Yanai R, Itaya T, Nagamine Y, Tanigawa K, Miyawaki Y. Risk factors for cardiovascular diseases in patients with systemic lupus erythematosus: An umbrella review. *Clin Rheumatol.* 2023;42(11):2931-2941. doi: 10.1007/s10067-023-06608-6
28. Hanly JG, Gordon C, Bae SC, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, Bernatsky S, et al. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: Predictors of occurrence and resolution in a longitudinal analysis of an International Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(12):2293-2302. doi: 10.1002/art.41876
29. Pego-Reigosa JM, Rúa-Figueroa Í, López-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Olivé-Marqués A, et al.; RELESSER Group, from the Spanish Society of Rheumatology Systemic Auto-immune Diseases Study Group (EASSER). Analysis of disease activity and response to treatment in a large Spanish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015;24(7):720-729. doi: 10.1177/0961203314563818
30. Estévez Del Toro M, Varela Ceballos I, Chico Capote A, Kokui-na E, Sánchez Bruzón Y, Casas Figueredo N. Predictive factors for the development of lupus nephritis after diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2022;18(9):513-517. doi: 10.1016/j.reuma.2021.08.003

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

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

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

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

Дексибупрофен в практике ревматолога: обзор клинических исследований и фармакологические аспекты

А.Е. Каратеев¹, А.С. Духанин²

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

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

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 20.02.2026
Принята 11.03.2026

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — основной инструмент для контроля боли при ревматических заболеваниях. Однако их использование существенно ограничивает риск развития класс-специфических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек.

Дексибупрофен (ДИБФ) — модифицированная форма одного из наиболее популярных представителей НПВП — ибупрофена, его биологически активный правовращающий стереоизомер ((S)-(+)), терапевтические дозы которого в 2 раза меньше в сравнении с рацематом. Этот препарат обладает хорошим терапевтическим потенциалом и лучшей переносимостью, чем «обычный» ибупрофен.

Цель исследования — провести обзор клинических исследований дексибупрофена при ревматических заболеваниях.

Материал и методы. Был проведен поиск публикаций в электронных библиотеках PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane по ключевым словам: «dexibuprofen», «S(+)-ibuprofen», «rheumatic disease», «treatment», «efficacy», «safety». В обзор включались оригинальные публикации, представляющие рандомизированные контролируемые исследования, открытые или наблюдательные исследования, в которых изучалась эффективность и безопасность ДИБФ при лечении РЗ.

Результат. Выделены 7 публикаций, в т. ч. 4 двойных слепых рандомизированных контролируемых исследования (суммарно 925 пациентов), 1 открытое контролируемое исследование безопасности с эндоскопическим контролем и 2 наблюдательных исследования, целью которых была оценка безопасности ДИБФ в реальной клинической практике. Анализ этих работ показал, что ДИБФ по своей эффективности не уступает «обычному» ибупрофену (хотя доза последнего в 2 раза больше) и диклофенаку в дозе 150 мг/сут., при этом частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне приема ДИБФ статистически значимо ниже. Наблюдательные исследования ДИБФ в реальной практике также демонстрируют хорошее терапевтическое действие и благоприятный профиль безопасности этого препарата.

Заключение. Дексибупрофен — эффективный анальгетик с хорошей переносимостью, который может с успехом использоваться в комплексном лечении ревматических заболеваний.

Ключевые слова: НПВП, дексибупрофен, эффективность, безопасность, фармакологические свойства, Райтбуфен®

Для цитирования: Каратеев АЕ, Духанин АС, Дексибупрофен в практике ревматолога: обзор клинических исследований и фармакологические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):185–191.

DEXIBUPROFEN IN RHEUMATOLOGY PRACTICE: A REVIEW OF CLINICAL STUDIES AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS

Andrey E. Karateev¹, Alexander S. Dukhanin²

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the primary tool for pain control in rheumatic diseases. However, their use significantly limits the risk of developing class-specific complications affecting the gastrointestinal tract, cardiovascular system, and kidneys.

Dexibuprofen (dIBF) is a modified form of one of the most popular NSAIDs, ibuprofen. Its biologically active dextrorotatory stereoisomer ((S)-(+)), with therapeutic doses half that of the racemate, offers good therapeutic potential and is better tolerated than “regular” ibuprofen.

The aim of this study was to review clinical trials of dexibuprofen in rheumatic diseases.

Materials and methods. A search of publications in PubMed, Web of Science, Scopus, and Cochrane electronic libraries was conducted using the keywords “dexibuprofen”, “S(+)-ibuprofen”, “rheumatic disease”, “treatment”, “efficacy”, and “safety”. The review included original publications representing randomized controlled trials, open-label studies, or observational studies that examined the efficacy and safety of dexibuprofen in the treatment of rheumatic diseases.

Results. Seven publications were identified, including four double-blind, randomized controlled trials (a total of 925 patients), one open-label, controlled safety study with endoscopic monitoring, and two observational studies aimed at assessing the safety of dexibuprofen in real-world clinical practice. An analysis of these studies showed that dexibuprofen is as effective as “regular” ibuprofen (although the latter’s dose is twice as high) and diclofenac at a dose of 150 mg/day, while the incidence of gastrointestinal complications with dexibuprofen is statistically significantly lower. Observational studies of dexibuprofen in real-world practice also demonstrate good therapeutic efficacy and a favorable safety profile for this drug.

Conclusion. Dexibuprofen is an effective, well-tolerated analgesic that can be successfully used in the combination treatment of rheumatic diseases.

Key words: NSAIDs, dexibuprofen, efficacy, safety, pharmacological properties, Ritebufen®

For citation: Karateev AE, Dukhanin AS. Dexibuprofen in rheumatology practice: A review of clinical studies and pharmacological aspects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):185–191 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-185-191

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — базовый, надежный, проверенный почти полтора веками опытом практического использования инструмент анальгетической терапии при наиболее распространенных ревматических заболеваниях (РЗ) [1]. Несмотря на несомненные достижения современной науки, обеспечившие серьезный прорыв в лечении аутоиммунной и иммуновоспалительной патологии, проблема контроля скелетно-мышечной боли — основного проявления РЗ — остается в числе терапевтических приоритетов [1]. Например, данные двух регистров CORRONA, включавших 11 350 больных ревматоидным артритом (РА), 2003 больных псориатическим артритом (ПсА) и 495 больных аксиальным спондилоартритом (АС), показали, что средний уровень боли при этих заболеваниях составляет 39,5, 38,9 и 46,1 мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) соответственно [2]. Очевидно, что наличие умеренных и выраженных болевых ощущений будет требовать проведения симптоматической терапии, направленной на уменьшение страданий пациентов и улучшение качества жизни. И одна из ведущих позиций в этом принадлежит, без сомнения, НПВП.

Востребованность этого класса симптоматических средств демонстрирует, в частности, исследование K. Albrecht и соавт. [3]: среди 150 394 пациентов с РА, наблюдавшихся в Германии по состоянию на 2019 г., 45% регулярно использовали НПВП, и еще 33% — другие ненаркотические анальгетики (в основном метамизол). По данным I.C. Scott и соавт. [4], при оценке когорты больных системными РЗ ($n=130382$ на 2020 г.) в Великобритании частота регулярного использования НПВП составляла от 56,1 (в 2004 г.) до 22,3 (в 2020 г.) на 100 пациенто-лет. Столь же часто НПВП применяют при остеоартрите (ОА) и неспецифической боли в спине (НБС). По данным исследования BISCUIT, в ходе которого оценивалось состояние 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн пациентов с хронической НБС в Швеции, Норвегии, Финляндии и Дании; из них 20,9% и 37,2% соответственно длительно получали НПВП [5].

Важно отметить, что применение современной базисной терапии, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), не обеспечивает полный отказ от использования НПВП. Так, T. Hunter и соавт. [6], оценив результаты 12-месячной терапии ГИБП у 34 047 пациентов с РА, выявили снижение потребности в НПВП с 61,1% до 41,5%. Аналогично, Z.M. Lee и соавт. [7] на когорте из 821 пациента с РА рассчитали среднее число дней за 12 мес., когда требовался прием НПВП до и после индукции терапии ГИБП. Это значение составило $338,4 \pm 146,7$ и $256,2 \pm 170,1$ дня соответственно.

Применение НПВП позволяет успешно контролировать основные симптомы РЗ, однако обратной стороной этого становится риск развития ряда класс-специфических нежелательных реакций (НР). В первую очередь, речь идет о характерных для НПВП осложнениях со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Учитывая, что многие пациенты с РЗ (а среди лиц старших возрастных групп — абсолютное большинство) имеют коморбидную патологию, это накладывает серьезные ограничения на использование НПВП [8, 9].

К сожалению, ни один из представителей данной лекарственной группы не может считаться безопасным. Это демонстрирует, в частности, работа N. Bhala и соавт. [10] — метаанализ 280 рандомизированных контро-

лируемых исследований (РКИ), в которых НПВП сравнивались с плацебо ($n=124513$) и 474 РКИ, где НПВП сравнивались с другими НПВП ($n=229296$). Согласно полученным данным, относительный риск (ОР) осложнений со стороны ССС- и ЖКТ-кровотечений составил для диклофенака 1,41/1,89; для ибупрофена — 1,44/3,97; для коксибов — 1,37/1,81. Напроксен не повышал кардиоваскулярный риск (ОР=0,93), но это «компенсировалось» максимальной опасностью ЖКТ-осложнений (ОР=4,22).

Вероятность развития лекарственных осложнений во многом определяется дозой НПВП. Подтверждением этого может служить проведенный P. McGettigan и D. Henry [11] метаанализ 30 исследований «случай-контроль» (всего 184 946 пациентов с кардиоваскулярными осложнениями) и 21 когортного исследования (суммарно >2,7 млн пациентов). Для всех НПВП (за исключением напроксена) была отмечена зависимость негативного действия на ССС от дозы — например, ОР для низких/высоких доз ибупрофена и диклофенака составил 1,05/1,78 и 1,22/1,98 соответственно.

Поэтому одним из основных направлений повышения безопасности НПВП является снижение требуемой для качественного обезболивания дозы препарата. Достижение этого результата возможно при модификации действующей субстанции (представляющей для большинства НПВП рацемат право- (S+) и лево- (R-) вращающих стереоизомеров) путем выделения лишь одного биологически активного пространственного варианта молекулы. Этот подход был реализован для ибупрофена (ИБФ), α -арилпропионовой кислоты, — одного из самых популярных представителей группы НПВП, неселективного ингибитора циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладающего высоким анальгетическим потенциалом. Создание (S)-(+)-энантиомера ИБФ, лишенного балластной R-формы — дексипрофена (ДИБФ), — позволило в 2 раза снизить дозу препарата, повысить его эффективность и значительно уменьшить риск развития НР [12–14].

Целью настоящей работы являлся обзор исследований, в которых оценивалась эффективность дексипрофена при ревматических заболеваниях.

Материалы и методы

Нами был проведен поиск публикаций в англоязычных электронных библиотеках PubMed, Web of Science, Scopus и Cochrane по следующим ключевым словам: «dex-ibuprofen», «S(+)-ibuprofen», «rheumatic disease», «treatment», «efficacy», «safety».

Критерием включения в настоящий обзор являлось наличие оригинальной публикации, представляющей РКИ, открытое контролируемое клиническое исследование или наблюдательное исследование, в которых изучались эффективность и безопасность ДИБФ при лечении РЗ.

В обзор не включались неоригинальные публикации (такие как обзоры или метаанализы), описания клинических случаев, работы, проведенные на здоровых добровольцах или лабораторных животных, статьи с неполными или недостаточными данными о результатах, абстракты научных конференций.

По результатам поиска нами было найдено 115 публикаций, в которых присутствовали выбранные ключевые слова. Из них только 25 представляли оригинальные

клинические исследования. При этом лишь 7 из них были посвящены применению дИБФ при РЗ, остальные описывали фармакологические испытания на добровольцах (9 работ), оценку эффективности дИБФ как антипиретического средства (3 работы), для контроля острой боли после удаления зуба (2 работы), лечения дисменореи (1 работа), гингивита (1 работа), периферической нейропатии (1 работа) и для закрытия Боталлова протока (1 работа).

Таким образом, анализ проводился по результатам 7 исследований. Схема отбора источников для обзора представлен на рисунке 1.

Результаты

В анализ включены 7 публикаций, 4 из которых представляют двойные слепые (ДС) РКИ [15–18], одна – открытое контролируемое исследование безопасности с эндоскопическим контролем [19], еще 2 – наблюдательные исследования, целью проведения которых была оценка безопасности дИБФ в реальной клинической практике [20, 21] (табл. 1).

ДС РКИ проводились на пациентах с ОА коленного сустава (КС), тазобедренного сустава (ТБС) или смешанной группе больных с ОА КС или ТБС. Всего в эти работы было привлечено 925 больных. Длительность терапии составляла 14–15 дней, дозы дИБФ варьировали от 400 до 1200 мг/сут. РКИ не предусматривали сравнение с пассивным контролем (плацебо); в качестве активного контроля выступали рацемат ИБФ в дозе

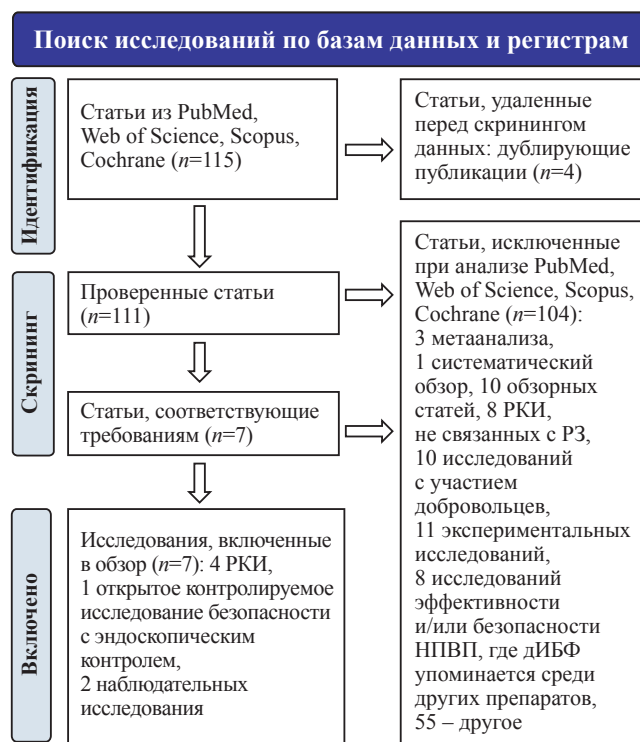


Рис. 1. Схема отбора публикаций: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; РЗ – ревматические заболевания; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; дИБФ – дексibuпрофен

Таблица 1. Клинические исследования дексibuпрофена при ревматических заболеваниях (приведены в хронологическом порядке)

Исследование	Дизайн	Срок	Эффект	Безопасность
Chlud K., 1995 [20]	Наблюдательное исследование: оценка безопасности дИБФ у 1400 пациентов с РЗ	30 дней	Не указан	Общее число НР – 7,4%; НР со стороны ЖКТ – 5,8%; число пациентов с прерыванием терапии из-за НР – 2,3%
Hawel R. et al., 1997 [15]	ДС РКИ: сравнение дИБФ в дозе 900 мг/сут. и диклофенака в дозе 150 мг/сут. у 110 пациентов с ОА КС	15 дней	Улучшение по индексу Лекена на 7,4 и 7,3 балла; отсутствие статистически значимого отличия по динамике боли и нарушения функции	Число пациентов с прерыванием терапии из-за НР – 7,3% vs 14,5% соответственно ($p < 0,05$)
Singer F. et al., 2000 [16]	ДС РКИ: сравнение дИБФ в дозе 600 мг и дИБФ в дозе 1200 мг/сут. с ИБФ в дозе 2400 мг/сут. у 178 пациентов с ОА ТБС	15 дней	Динамика WOMAC статистически значимо выше в группе дИБФ 1200 мг, чем 600 мг/сут. ($p = 0,023$) и статистически не значимо выше, чем в группе ИБФ 2400 мг/сут. ($p = 0,055$)	Число НР – 13,3% vs 15,3% vs 16,9% соответственно
Mayrhofer F., 2001 [21]	Наблюдательное исследование: оценка переносимости дИБФ в дозе 400–800 мг/сут. (в среднем 736 мг) у 223 пациентов с ОА, РА, АС, ПсА, хронической болью	12 мес.	Выпадение из-за отсутствия эффекта у 26 (11,7%) пациентов	Общее число НР – 15,2%; НР со стороны ЖКТ – 11,7%. Опасные НР не отмечены.
Hawel R. et al., 2003 [17]	ДС РКИ: сравнение дИБФ в дозе 800 мг/сут. и целекоксиба в дозе 200 мг/сут. у 148 пациентов с ОА ТБС	15 дней	Динамика WOMAC не отличалась в группах дИБФ и целекоксиба ($p = 0,513$)	Число НР – 12,2% vs 13,5%; число НР со стороны ЖКТ – 8,1% vs 9,5% соответственно
Gómez B.J. et al., 2006 [19]	Открытое контролируемое исследование: сравнение влияния дИБФ в дозе 1200 мг, ИБФ в дозе 2400 мг и диклофенака в дозе 150 мг/сут. на ЖКТ у 60 пациентов с РЗ	14 дней	Не приведено	Число пациентов с поражением слизистой ЖКТ по данным ЭГДС – 5% vs 42,1% ($p = 0,003$) vs 30% (НЗ); по данным ВКЭ отсутствие изменений слизистой кишечника – 42,9% vs 28,7% vs 14,3% соответственно ($p = 0,0175$)
Zamani O. et al., 2014 [18]	ДС РКИ: сравнение дИБФ в дозе 800 мг/сут. и ИБФ в дозе 1600 мг/сут. у 489 пациентов с ОА КС или ТБС	14 дней	SPID (MD) при движении 14 дней –72,00 (95% ДИ: –123,87–19,89); отличный/хороший результат – 61,7% против 60,4%	Число НР со стороны ЖКТ – 3,3% vs 7,8% соответственно ($p = 0,032$)

Примечание: дИБФ – дексibuпрофен; РЗ – ревматические заболевания; НР – нежелательные реакции; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДС РКИ – двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование; ОА – остеоартрит; КС – коленный сустав; ИБФ – ибупрофен; ТБС – тазобедренный сустав; РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия; НЗ – статистически не значимо; ВКЭ – видеокапсульная эндоскопия; SPID – сумма различий в интенсивности боли (sum of pain intensity difference); MD – разница средних (mean difference)

1600–2400 мг/сут. (2 работы), диклофенак в дозе 150 мг/сут. (1 работа) и целекоксиб в дозе 200 мг/сут. (1 работа). Первичные конечные точки различались: в одном исследовании это была динамика индекса Лекена, в 2 — динамика индекса WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), в 1 — динамика выраженности боли, оцениваемая по сумме различий в интенсивности боли (SPID, sum of pain intensity difference). Согласно полученным данным, во всех ДС РКИ ДИБФ не уступал по своей эффективности «обычному» ИБФ в максимальной дозе (2400 мг/сут.), диклофенаку в дозе 150 мг/сут. и целекоксибу в дозе 200 мг/сут. При этом была отмечена четкая дозозависимость эффекта ДИБФ: при использовании этого препарата в дозе 1200 мг/сут. динамика индекса WOMAC была статистически значимо выше, чем при использовании ДИБФ в дозе 600 мг/сут. ($p = 0,023$) [16, 17, 19, 21].

В РКИ не было зафиксировано опасных НР (кровотечения, кардиоваскулярные катастрофы и т. п.). Суммарно число ЖКТ-осложнений при использовании ДИБФ в дозе 800 мг/сут. было статистически значимо ниже, чем на фоне приема рацемата ИБФ в дозе 1600 мг/сут.; при использовании ДИБФ в дозе 900 мг/сут. — статистически значимо меньше, чем при использовании диклофенака в дозе 150 мг/сут. Число НР на фоне приема ДИБФ в дозе 800 мг/сут. и целекоксиба в дозе 200 мг/сут. не различалось [16, 17, 19, 21].

Открытое контролируемое исследование безопасности НПВП показало значительно меньшее число эрозивно-язвенных изменений слизистой верхних отделов ЖКТ и тонкой кишки по данным эзофагогастодуоденоскопии и видеокапсульной эндоскопии при использовании ДИБФ в дозе 1200 мг/сут. в сравнении с «обычным» ИБФ в дозе 2400 мг/сут. и диклофенаком в дозе 150 мг/сут. [20].

По данным двух наблюдательных исследований, общее число НР при использовании ДИБФ составляло от 7,4% при длительности приема до 30 дней до 15,2% при длительности приема до 12 мес. [15, 18].

Обсуждение

Полученные данные подтверждают, что ДИБФ по своему лечебному потенциалу при РЗ как минимум не уступает обычному ИБФ (рацемату), при этом терапевтическая доза первого препарата, необходимая для получения максимального обезболивающего действия, в 2 раза меньше. Это определяет более благоприятный профиль переносимости ДИБФ — прежде всего, в отношении осложнений со стороны ЖКТ. Аналогично, ДИБФ не уступал по своей эффективности «золотому стандарту» обезболивающей терапии — диклофенаку, но при этом превосходил его по ЖКТ-безопасности.

Следует отметить, что ДИБФ показал себя как весьма действенный анальгетик. Это подтверждает метаанализ 2 РКИ ($n=313$), в которых этот препарат сравнивался с ИБФ при острой боли после экстракции зуба. Так, число пациентов с уменьшением боли $>50\%$ после однократного приема ДИБФ в дозе 200 мг составило 53%, после приема ДИБФ в дозе 400 мг — 70%, после приема ИБФ — 50%, после приема плацебо — 13% [22]. ДИБФ также показал преимущество в сравнении с ИБФ при лечении дисменореи. Так, в РКИ ADIDAC ($n=77$) ДИБФ в дозах 200 и 300 мг был статистически не значимо более эффективен, чем ИБФ в дозе 400 мг/сут., при этом лечеб-

ное действие первого развивалось статистически значимо быстрее ($p=0,035$) [23].

Эффективность и хороший профиль безопасности ДИБФ подтверждает ряд наблюдательных исследований. В таблице 1 приведены только 2 из них — работы К. Chlud и Ф. Mayrhofer, которые соответствовали критериям отбора (наличие англоязычной публикации в наиболее известных электронных библиотеках, использование ДИБФ при РЗ) [15, 18]. Однако из обзора W. Phleps [13] нам известно как минимум еще о двух наблюдательных исследованиях ДИБФ, проведенных в Аргентине ($n=5522$) и Австрии ($n=411$), участниками которых стали пациенты с различными видами острой боли (включая головную, НБС, посттравматическую боль и др.). Эти работы представлены в публикациях на испанском и немецком языках. В обоих исследованиях эффект ДИБФ был оценен очень высоко: в первом из них число пациентов с полным купированием/снижением боли $>50\%$ составило 86%; во втором «отличную» и «очень хорошую» оценку результатам применения ДИБФ дали 92% участников. Общее число НР в данных исследованиях составило всего 5,45% и 6,5% соответственно.

Относительную безопасность ДИБФ в отношении ССС демонстрирует общеевропейский проект по оценке риска НПВП-ассоциированных осложнений SOS (Safety Of non-Steroidal anti-inflammatory drugs). В его рамках был исследован риск развития инфаркта миокарда при использовании различных НПВП в популяции 4 европейских стран (Англия, Германия, Голландия, Италия: всего 8,5 млн лиц, принимавших НПВП; 79 553 случая инфаркта миокарда). Для ДИБФ относительный риск этого осложнения составил 1,15 (меньше, чем для напроксена — 1,19, ИБФ — 1,24, диклофенака — 1,31) [24].

Райтбуфен® — фармакологические аспекты применения

В 2025 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат Райтбуфен® — первый ДИБФ отечественного производства (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия). Для индивидуальных режимов дозирования препарат доступен в таблетках, покрытых пленочной оболочкой в дозировках 200, 300 и 400 мг.

При сравнении характеристик ДИБФ (Райтбуфена®) и обычного ИБФ следует отметить важные фармакологические преимущества первого.

Фармацевтические свойства. ИБФ относится ко второму классу биофармацевтической классификационной системы (BCS (Biopharmaceutics Classification System) class II): обладает низкой растворимостью, но высокой проницаемостью через клеточные мембраны. Это означает, что его всасывание после приема внутрь в основном зависит от скорости растворения таблетки, а не от способности проникать через стенки кишечника. При этом тест в условиях, имитирующих желудочный pH, показал, что растворимость ДИБФ составила 9,61 мг/100 мл, тогда как рацемического ИБФ — всего 4,65 мг/100 мл, т. е. более чем вдвое ниже. Авторы исследования делают вывод о высокой биодоступности ДИБФ [25].

Дальнейшее совершенствование фармацевтических свойств ДИБФ связано с получением комплекса ДИБФ с аргинином. Такая форма характеризуется высокой стабильностью, кристаллической структурой, устойчивостью к деградации, что гарантирует заявленную дозировку

препарата и ожидаемую биодоступность активной молекулы [26]. Добавление аргинина в фармацевтическую композицию усиливает абсорбцию в ЖКТ, скорость растворения активной молекулы при низких значениях pH (соответствующих среде желудка) и обеспечивает более высокие пиковые уровни ($C_{\text{макс}}$), максимальную концентрацию ($T_{\text{макс}}$) по сравнению с ИБФ [27].

Фармакокинетические свойства. дИБФ состоит из одного вида молекул, что задает прогнозируемый профиль эффективной концентрации в плазме крови и месте действия. Напротив, обычный ИБФ (рацемическая смесь) включает S-энантиомер и R-энантиомер. Наличие второго компонента определяет непредсказуемость фармакокинетики ИБФ. Дело в том, что фармакологически неактивный (R)-ИБФ конвертируется ферментом эпимеразой в активную S-форму [14]. Эта реакция весьма индивидуальна и может затронуть от 30 до 60% (R)-ИБФ [12, 28]. Количественно оценить метаболическую конверсию ибупрофена в ходе рутинного мониторинга не представляется возможным — это по силам только отдельным наукоемким лабораториям [14]. В результате при приеме ИБФ терапевтические концентрации активного (S)-ИБФ характеризуются высокой индивидуальной вариабельностью; контроль воспаления и боли, риск побочных эффектов ИБФ находятся в менее предсказуемой зоне по сравнению с дИБФ. Конверсия (S)-ИБФ в (R)-ИБФ в организме не происходит, поэтому у пациента, принимающего дИБФ, энантиомерная фракция не изменяется. Таблетка 200, 300 или 400 мг дИБФ за счет аргининовой формы быстрее растворяется и всасывается; биодоступность прямо пропорциональна выбранной дозе; кратность приема позволяет удерживать стационарную концентрацию дИБФ в терапевтическом коридоре. Это, с одной стороны, минимизирует риск развития побочных эффектов на пике плазменных уровней; с другой — препятствует «ускользанию» клинического эффекта [29].

(R)-ИБФ участвует в метаболизме жиров, образуя т. н. гибридные триглицериды. Они накапливаются в жировой ткани и медленно высвобождают активную молекулу. дИБФ считается метаболически более нейтральным, он не включается в указанные метаболические процессы, избегая, таким образом, возможных побочных реакций на дополнительные метаболиты, такие как тиоэфиры [29].

Фармакодинамические свойства. По отношению к ЦОГ-1 и ЦОГ-2 дИБФ и ИБФ проявляют разную активность. Влияние дИБФ на ЦОГ-2 несколько выше, чем на ЦОГ-1 (соотношение 50%-х ингибирующих концентраций ЦОГ-1/ЦОГ-2 $\approx 1,3$). Обычный ИБФ, напротив, более активно ингибирует активность ЦОГ-1 (табл. 2). Индекс селективности ЦОГ-1/ЦОГ-2 для дИБФ в сравнении с ИБФ выше более чем в 6 раз [29].

В то время как дИБФ эффективно ингибирует вызывающий боль и воспаление фермент ЦОГ-2, неактивный энантиомер (R)-ИБФ оказывает значительно большее влияние на «гастропротективный» фермент ЦОГ-1. Это позволяет предполагать значительно меньший риск повреждения ЖКТ при использовании дИБФ [29].

Клинические данные подтвердили, что дИБФ действует быстрее, чем ИБФ. Первоначальное облегчение боли при приеме дИБФ наблюдалось уже через 15 минут после приема [30]. Выраженный эффект после приема 200 мг дИБФ регистрировали через 22 минуты, после 400 мг ИБФ — через 35 минут. Максимальные уровни обезболива-

Таблица 2. Средние значения 50%-х ингибирующих концентраций циклооксигеназы 1 и 2 для дексипрофена и ибупрофена

Препараты	ЦОГ-1	ЦОГ-2	Индекс селективности ЦОГ-1/ЦОГ-2
дИБФ	2,1 мкМ	1,6 мкМ	1,3
Ибупрофен	4,8 мкМ	24,3 мкМ	0,2

Примечание: дИБФ — дексипрофен; ЦОГ — циклооксигеназа

ния при лечении дИБФ достигались через 30 мин, при лечении ИБФ — через 60 мин. дИБФ продемонстрировал значительно более сильные анальгетические свойства в течение первых трех часов, чем ИБФ при той же продолжительности действия [31].

По влиянию на метаболизм гиалинового хряща дИБФ можно отнести к хондронейтральным НПВП [32]. На это указывают данные изучения жизнеспособности и хондрогенной дифференцировки клеточной линии ATDC5 после обработки НПВП [33, 34]. Ибупрофен и дИБФ в терапевтической дозировке не угнетают жизнеспособность зрелых хондроцитов и не оказывают потенциальных цитотоксических эффектов через 72 часа инкубации.

Важно учитывать гастропротективные и репаративные свойства аргинина, входящего в состав препарата Райтбуфен®. L-аргинин является субстратом NO-синтазы — ферментов, синтезирующих оксид азота (NO). Это короткоживущий мессенджер, обладающий плеiotропным действием, в т. ч. способностью подавлять апоптоз, стимулировать образование муцина, синтез простагландина E2 и простаглицлина клетками желудка. Благодаря своим вазодилатирующим и ангиогенным свойствам NO повышает кровоток в слизистой оболочке желудка и способствует заживлению эрозий и язв [35].

Обсуждая безопасность дИБФ, следует отметить, что для всех (R)-энантиомеров ИБФ, флурбипрофена и кетопрофена выявлена общая закономерность: для них характерна более высокая токсичность, чем у их (S)-энантиомеров [35]. Об этом свидетельствуют доклинические исследования на цитотоксичность, жизнеспособность клеток, в том числе на экотоксичность (экологический риск).

Таким образом, препарат Райтбуфен® (дИБФ в форме аргининовой соли) в сравнении с обычным (рацемическим) ИБФ обладает рядом фармацевтических, фармакокинетических и фармакодинамических преимуществ: высокая биодоступность и скорость абсорбции в ЖКТ; более быстрое начало действия; предсказуемость фармакокинетики; более высокая селективность в отношении ЦОГ-2; лучшая переносимость. Имеющиеся данные позволяют рассматривать дИБФ как эффективный анальгетик с хорошим профилем безопасности, который можно с успехом использовать при лечении острых и хронических РЗ.

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Каратеев А.Е., Духанин А.С.

Интерпретация результатов: Каратеев А.Е., Духанин А.С.
Обзор литературы и подготовка рукописи: Каратеев А.Е., Духанин А.С.

Критический обзор и редактирование: Каратеев А.Е., Духанин А.С.

Общее руководство: Каратеев А.Е., Духанин А.С.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Бариннов АН, Барулин АЕ, и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):247-265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, Alekseeva LI, Barinov AN, Barulin AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):247-265 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
2. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Kang H, Yi E, Park Y, et al. Comparative disease burden in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or axial spondyloarthritis: Data from two Corrona registries. *Rheumatol Ther*. 2019;6(4):529-542. doi: 10.1007/s40744-019-00172-9
3. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol*. 2021;80(Suppl 2):68-75. doi: 10.1007/s00393-021-00971-y
4. Scott IC, Whittle R, Bailey J, Twohig H, Hider SL, Mallen CD, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: Observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(6):1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463
5. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, Schiøttz-Christensen B, Stubhaug A, Rivano Fischer M, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: Healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): Study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022;23(1):126-138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212
6. Hunter T, Nguyen C, Birt J, Smith J, Shan M, Tan H, et al. Pain medication and corticosteroid use in ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis in the United States: A retrospective observational study. *Rheumatol Ther*. 2021;8(3):1371-1382. doi: 10.1007/s40744-021-00344-6
7. Lee ZM, Yang YH, Kuo HC, Shen YH, Yu HR, Su YJ. Comparison of glucocorticoids and painkiller prescribed days between rheumatoid arthritis patients receiving early and late treatment with a biological agent via a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(47):e31986. doi: 10.1097/MD.00000000000031986
8. Wirth T, Lafforgue P, Pham T. NSAID: Current limits to prescription. *Joint Bone Spine*. 2024;91(4):105685. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105685
9. Cox N, Mallen CD, Scott IC. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: A narrative literature review. *BMC Med*. 2025;23(1):54. doi: 10.1186/s12916-025-03870-0
10. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-779. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
11. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(9):e1001098. doi: 10.1371/journal.pmed.1001098
12. Kaehler ST, Phleps W, Hesse E. Dexibuprofen: Pharmacology, therapeutic uses and safety. *Inflammopharmacology*. 2003;11(4):371-383. doi: 10.1163/156856003322699555
13. Phleps W. Overview on clinical data of dexibuprofen. *Clin Rheumatol*. 2001;20(Suppl 1):15-21. doi: 10.1007/BF03342663
14. Gliszczyńska A, Sánchez-López E. Dexibuprofen therapeutic advances: Prodrugs and nanotechnological formulations. *Pharmaceutics*. 2021;13(3):414. doi: 10.3390/pharmaceutics13030414
15. Hawel R, Klein G, Mitterhuber J, Brugger A. Doppelblinde Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Verträglichkeit von 900 mg Dexibuprofen und 150 mg Diclofenac-Natrium bei Patienten mit schmerzhafter Gonarthrose [Double-blind comparative study of the effectiveness and tolerance of 900 mg dexibuprofen and 150 mg diclofenac sodium in patients with painful gonarthrosis]. *Wien Klin Wochenschr*. 1997;109(2):53-59 (In German).
16. Singer F, Mayrhofer F, Klein G, Hawel R, Kollenz CJ. Evaluation of the efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen (S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip and comparison with racemic ibuprofen using the WOMAC osteoarthritis index. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38(1):15-24. doi: 10.5414/cpp38015
17. Hawel R, Klein G, Singer F, Mayrhofer F, Kähler ST. Comparison of the efficacy and tolerability of dexibuprofen and celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41(4):153-164. doi: 10.5414/cpp41153
18. Zamani O, Böttcher E, Rieger JD, Mitterhuber J, Hawel R, Stallinger S, et al. Comparison of safety, efficacy and tolerability of dexibuprofen and ibuprofen in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *Wien Klin Wochenschr*. 2014;126(11-12):368-375. doi: 10.1007/s00508-014-0544-2
19. Gómez BJ, Caunedo A, Redondo L, Esteban J, Sáenz-Dana M, Blasco M, et al. Modification of pepsinogen I levels and their correlation with gastrointestinal injury after administration of dexibuprofen, ibuprofen or diclofenac: A randomized, open-label, controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(4):154-162. doi: 10.5414/cpp44154
20. Chlud K. Evaluation of tolerance and efficacy of S(+)-ibuprofen (Seractil) in daily practice: A post-marketing-surveillance study in 1400 patients. *J Clin Pharmacol*. 1995;35:938.
21. Mayrhofer F. Efficacy and long-term safety of dexibuprofen [S(+)-ibuprofen]: A short-term efficacy study in patients with osteoarthritis of the hip and a 1-year tolerability study in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol*. 2001;20(Suppl 1):22-29. doi: 10.1007/BF03342664
22. Derry S, Best J, Moore RA. Single dose oral dexibuprofen [S(+)-ibuprofen] for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD007550. doi: 10.1002/14651858.CD007550.pub3
23. Kollenz C, Phleps W, Kaehler ST. ADIDAC trial: Analgesia with dexibuprofen versus ibuprofen in patients suffering from primary dysmenorrhea: A crossover trial. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):25-31. doi: 10.1159/000158648
24. Masclee GMC, Straatman H, Arfè A, Castellsague J, Garbe E, Herings R, et al. Risk of acute myocardial infarction during use of individual NSAIDs: A nested case-control study from the SOS project. *PLoS One*. 2018;13(11):e0204746. doi: 10.1371/journal.pone.0204746
25. Leising G, Resel R, Stelzer F, Tasch S, Lanziner A, Hantich G. Physical aspects of dexibuprofen and racemic ibuprofen. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(Suppl 12):3S-6S.
26. Cattaneo D, Clementi E. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen arginine. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(4):239-245. doi: 10.2174/157488410793352012

27. Fini A, Zecchi V, Tartarini A. Dissolution profiles of NSAID carboxylic acids and their salts with different counter ions. *Pharm Acta Helv.* 1985;60:58-62.
28. Dong JQ, Ni L, Scott CS, Retsch-Bogart GZ, Smith PC. Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in children with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(8):861-868. doi: 10.1177/00912700022009594
29. Evans AM. Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clin Rheumatol.* 2001;20(Suppl 1):9-14. doi: 10.1007/BF03342662
30. Cajaraville JP. Ibuprofen arginate for rapid-onset pain relief in daily practice: A review of its use in different pain conditions. *J Pain Res.* 2021;14:117-126. doi: 10.2147/JPR.S280571
31. Dionne RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and suppression of plasma beta-endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63(6):694-701. doi: 10.1016/S0009-9236(98)90094-7
32. Бадюкин ВВ. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на метаболизм суставного хряща. *PMЖ.* 2013;32:1657. [Badokin VV. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on articular cartilage metabolism. *RMJ.* 2013;32:1657 (In Russ.)].
33. Berk B. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on chondrogenic differentiation. *J Drug Delivery Therapeut.* 2024;14(9):60-65. doi: 10.22270/jddt.v14i9.6781
34. Yao Y, Wang Y. ATDC5: An excellent *in vitro* model cell line for skeletal development. *J Cell Biochem.* 2013;114(6):1223-1229. doi: 10.1002/jcb.24467
35. Neale PA, Branch A, Khan SJ, Leusch FDL. Evaluating the enantiospecific differences of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) using an ecotoxicity bioassay test battery. *Sci Total Environ.* 2019;694:133659. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.133659

Каратеев А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Духанин А.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2433-7727>

Темпы рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты многолетнего наблюдения

П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, А.С. Авдеева, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

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

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

Контакты: Коваленко Полина Сергеевна,
polina_dydykina@mail.ru
Contacts:
Polina Kovalenko,
polina_dydykina@mail.ru

Поступила 25.12.2026
Принята 11.03.2026

Введение. Рентгенологическое прогрессирование (РП) ревматоидного артрита (РА) — один из основных признаков заболевания и эффективности терапии. РП сопровождается увеличением количества эрозий, суженных суставных щелей, рентгенологической стадии (Rg-стадии).

Цель исследования — представить сравнительную характеристику больных ревматоидным артритом с быстрым и медленным темпом рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении.

Материалы и методы. В проспективное исследование с продолжительностью наблюдения 9,7±1,7 года включена 151 женщина в возрасте 53,9±9,2 года с РА. Всем больным проведено клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование. РП изучено с учетом изменения стадии РА по Steinbrocker, количества эрозий и степени сужения суставных щелей методом Sharp/van der Heijde (SVH).

Результаты. Увеличение счета эрозий по SVH выявлено у 66 (53%) человек, суженных щелей — у 81 (65%) человека. Уменьшилось количество больных с Rg1, Rg2, Rg3; увеличилось — с Rg4: с 29 (19%) до 54 (36%) человек ($p<0,05$). Медленное РП (Rg1–Rg2 на момент повторного обследования) отмечено у 63 (42%) человек, быстрое РП (исходно Rg1/Rg2, в динамике Rg3, или исходно Rg2/Rg3, в динамике Rg4) — у 32 (21%) человек. У 56 (37%) больных Rg-стадия не изменилась. Быстрое РП ассоциируется с меньшим возрастом при дебюте РА и при включении в исследование; большей длительностью РА; более высоким показателем матриксной металлопротеиназы 3 и уровнем интерлейкина 6 выше нормы в динамике; меньшей дозой метотрексата как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими средствами; более высокой средней суточной и кумулятивной дозой глюкокортикоидов.

Выводы. Многолетнее проспективное исследование продемонстрировало РП, несмотря на достижение ремиссии и снижение активности РА у большинства пациентов. Выделение фенотипов больных РА с быстрым и медленным РП позволит обеспечить персонализированный подход ведения пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, проспективное многолетнее наблюдение, рентгенологическая стадия ревматоидного артрита, рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита, счет эрозий и суженных щелей методом Sharp/van der Heijde

Для цитирования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Авдеева А.С., Глухова С.И., Насонов Е.Л.

Темпы рентгенологического прогрессирования ревматоидного артрита. Результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):192–201.

RATE OF RADIOGRAPHIC PROGRESSION OF RHEUMATOID ARTHRITIS. RESULTS OF LONG-TERM OBSERVATION

Polina S. Kovalenko, Irina S. Dydykina, Alexander V. Smirnov, Anastasia S. Avdeeva, Svetlana I. Glukhova, Evgeny L. Nasonov

Introduction. Radiographic progression (RP) of rheumatoid arthritis (RA) is one of the main signs of the disease and a key factor in assessing the effectiveness of therapy. RP is accompanied by an increase in the number of erosions, narrowed joint spaces, and radiographic stage (Rg stage).

The aim — to compare the characteristics of patients with rheumatoid arthritis with rapid and slow rates of radiographic progression during long-term follow-up.

Materials and methods. A prospective cohort study lasting 9.7±1.7 years included 151 women with RA aged 53.9±9.2 years. All patients underwent clinical, laboratory, and radiographic examinations. RP was analyzed taking into account changes in the Steinbrocker RA stage, the number of erosions, and the degree of joint space narrowing using the Sharp/van der Heijde (SVH) method.

Results. An increase in the erosion count according to SVH was detected in 66 (53%) patients, and narrowed clefts — in 81 (65%) patients. The number of patients with Rg1, Rg2, and Rg3 decreased; those with Rg4 increased from 29 (19%) to 54 (36%) people ($p<0.05$). Slow RP (Rg1–Rg2 in dynamics) was observed in 63 (42%) patients, and rapid RP (increase in Rg stage) — in 32 (21%) patients. In 56 (37%) patients, the Rg stage did not change. Rapid RP is associated with a younger age at RA onset and inclusion in the study, with a longer duration of RA, with a higher matrix metalloproteinase 3 index and interleukin 6 level above normal in dynamics, with a lower dose of methotrexate both in monotherapy and in combination with other agents; with a higher average daily and cumulative dose of glucocorticoids.

Conclusions. A long-term prospective study demonstrated RP despite achieving remission and decreasing activity in the majority of RA patients. The rate of RP depends on many factors, both RA-related and non-RA-related. Distinguishing phenotypes of RA patients with rapid and slow RP will enable a personalized approach to patient management.

Key words: rheumatoid arthritis, prospective long-term observation, radiographic stage of rheumatoid arthritis, radiographic progression of rheumatoid arthritis, counting erosions and narrowed spaces using the Sharp method

For citation: Kovalenko PS, Dydykina IS, Smirnov AV, Avdeeva AS, Glukhova SI, Nasonov EL. Rate of radiographic progression of rheumatoid arthritis. Results of long-term observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):192–201 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-192-201

Введение

Рентгенологическое прогрессирование (РП) ревматоидного артрита (РА) является одним из основных признаков заболевания. Формирование симметричного эрозивно-деструктивного полиартрита вследствие нарушений в системе гуморального и клеточного иммунитета, присоединение системного поражения внутренних органов, снижение функциональных возможностей и качества жизни, связанного с необратимой деформацией суставов, являются проявлениями РА [1]. Предложенное О. Steinbrocker и соавт. более 70 лет назад описание рентгенологических признаков РА и последовательность этих изменений актуальны и в настоящее время. Околосуставной остеопороз (ОП) с последующим сужением суставной щели, а в дальнейшем появление эрозий, подвывихов суставов и, в завершении, костного анкилоза — это стадии патологического процесса, происходящего в костной ткани при РА [2, 3]. В 1989 г. J.T. Sharp и соавт. разработали, а D. van der Heijde модифицировала метод визуализации и счета степени суженных щелей, количества и глубины эрозий (SVH) [3–5].

По мнению целого ряда авторов, темпы рентгенологического прогрессирования зависят от активности РА, позитивности по ревматоидному фактору (РФ) или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), уровня С-реактивного белка (СРБ) и др. [1, 6–9]. Представлены данные о том, что матриксная металлопротеиназа 3 (ММП-3), секретируемая синовиальными фибробластами и хондроцитами в суставах, может ускорять деструкцию костной ткани и суставов при РА за счет деградации ряда белков [10, 11]. В отдельных исследованиях было показано, что такой маркер костного катаболизма, как С-концевой тепопептид коллагена I типа (CTX-I, cross-linked C-telopeptide of type I collagen), может являться предиктором рентгенологического прогрессирования при РА [12]. В ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что по мере увеличения длительности РА увеличивается показатель суммарного счета SVH [6], а активность РА является основным фактором, влияющим на скорость эрозирования, в то время как терапия, не сопровождающаяся снижением активности РА, не влияет на скорость эрозирования суставов [7]. В отечественном проспективном исследовании с анализом рентгенограмм 204 больных с ранним РА было установлено РП, несмотря на стабильный характер течения болезни. Авторы показали, что при включении в исследование эрозии в суставах были у 16,5% больных, а через 5 лет наблюдения — у 73% больных [8]. В зарубежном трехлетнем проспективном исследовании началось РП у 129 больных с ранним РА и высокой активностью заболевания. Авторы отметили увеличение счета SVH эрозий на 3 балла за 36 месяцев у 65 (50,4%) больных, а РП — в 81 (62,7%) случае. По мнению авторов, предикторами РП были более высокие уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ), наличие эрозий при включении в исследование, позитивность по АЦЦП и РФ, длительность симптомов РА >3 месяцев на исходном уровне и наличие общего эпитопа HLA-DRB1 [9].

Таким образом, темпы РП зависят от целого ряда факторов и рассматриваются как основной патологический процесс, оказывающий влияние на потерю функциональной способности пациентов с РА. Поиск способов оценки темпов РП и предупреждения эрозивно-деструктивных изменений в суставах является актуальной задачей ревматологии.

Цель исследования — представить сравнительную характеристику больных ревматоидным артритом с быстрым и медленным темпом рентгенологического прогрессирования при длительном наблюдении.

Материалы и методы

В многолетнее проспективное исследование включены женщины ($n=151$), проживающие в Москве или Московской области, в возрасте старше 18 лет с достоверным диагнозом РА, подписавшие информированное согласие. Пациентки обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой исходно в 2010–2014 гг. и повторно в 2020–2024 гг. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В исследование не включались мужчины, беременные и кормящие грудью женщины и пациенты, отказавшиеся от наблюдения и обследования в динамике.

Были определены исходно и при повторном обследовании в среднем через $9,7 \pm 1,7$ года: активность РА по DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с определением СОЭ); оценка состояния здоровья по HAQ (Health Assessment Questionnaire); показатели СРБ, РФ, АЦЦП, ИЛ-6, ММП-3, CTX-I в сыворотке крови. СРБ и IgM РФ измеряли на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) иммунофлуориметрическим методом. Нормальный уровень СРБ составлял $\leq 5,0$ мг/л, верхняя граница нормы IgM РФ — 15,0 МЕ/мл. АЦЦП в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью коммерческих наборов реагентов AxisShield (Великобритания; верхняя граница нормы — 5,0 Ед/мл) и Orgentec (Германия; верхняя граница нормы — 20,0 Ед/мл). Методом ИФА определяли: концентрацию ИЛ-6 (набор реагентов Raybiotech (США); верхняя граница нормы (значение 95-го перцентиля) при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 7,6 пг/мл); ММП-3 (набор реагентов Aesku (Германия); верхняя граница нормы при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 27,9 нг/мл); CTX-I (набор реагентов IDS (Великобритания); верхняя граница нормы при исследовании сывороток здоровых доноров ($n=12$) — 0,309 нг/мл).

Рентгенологическая стадия (Rg-стадия) РА определялась методом Steinbrocker [2, 5]. Количественную оценку эрозий и суженных щелей в суставах кистей и дистальных отделов стоп определяли у 124 (82%) пациентов РА методом SVH [3–5].

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) с применением общепринятых методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные переменные описывались средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ) в виде $M \pm \delta$; при отсутствии нормального распределения признака — в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения качественных показателей применяли χ^2 -критерий Пирсона, критерий Фишера; для количественных показателей — парный и непарный t -критерий Стьюдента. Для количественных показателей с ненормальным распределением использовали непараметрические тесты: критерий Манна — Уитни, критерий Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели счета эрозий, суженных щелей и общего счета Sharp/van der Heijde исходно и при повторном обследовании ($n=124$)

Показатели	Исходно	При повторном обследовании	p
Эрозии (баллы), Ме [25%; 75%]	10,5 [1,0; 39,0]	16,0 [2,5; 57,5]	<0,0001
Суженные щели (баллы), Ме [25%; 75%]	80,0 [52,5; 111,0]	98,0 [71,0; 123,5]	<0,0001
Общий счет (баллы), Ме [25%; 75%]	90,5 [55,0; 146,0]	117,0 [77,5; 178,5]	<0,0001

Проведение настоящего исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Нащоковой, является фрагментом фундаментальной темы № РК 125020301268-4.

Результаты

При включении в исследование возраст женщин составил $53,9 \pm 9,2$ года, продолжительность наблюдения — $9,7 \pm 1,7$ года; диагноз РА установлен в возрасте $41,9 \pm 12,5$ года. При повторном обследовании отмечено увеличение количества больных, позитивных по АЦЦП, с 63 (41%) до 103 (68%) человек ($p < 0,001$); снижение активности РА по DAS28-COЭ с $4,6 \pm 1,2$ до $3,6 \pm 1,1$ балла ($p < 0,0001$); увеличение количества больных с ремиссией с 3 (2,0%) до 17 (11,2%) человек ($p = 0,002$) и с низкой активностью РА — с 16 (10,6%) до 40 (26,5%) человек ($p < 0,001$); уменьшение количества больных с высокой активностью РА с 53 (35,1%) до 19 (12,6%) человек ($p < 0,001$); увеличение количества больных с Rg4-стадией с 29 (19,2%) до 54 (35,8%) человек ($p = 0,02$); увеличение количества больных, получающих генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), с 23 (15%) до 49 (32%) человек ($p < 0,001$); уменьшение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах с 135 (89%) до 112 (74%) человек ($p < 0,001$); снижение суточной дозы глюкокортикоидов (ГК) с $6,6 \pm 4,6$ до $5,4 \pm 2,5$ мг/сут. ($p = 0,002$).

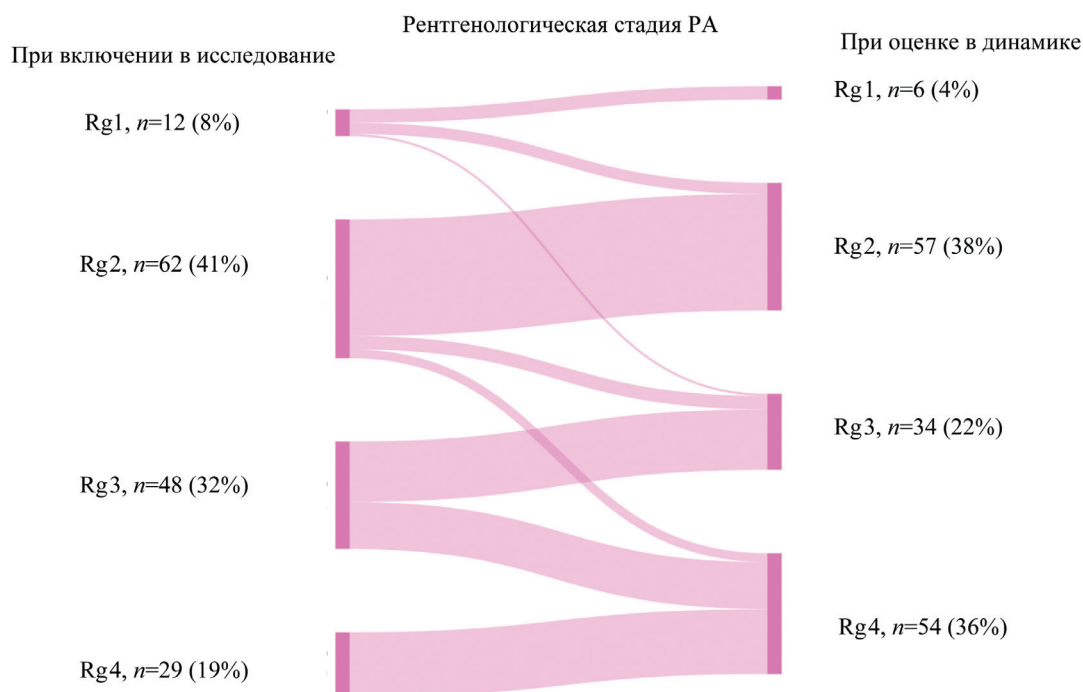
Таблица 2. Частота изменения счета эрозий и суженных щелей у пациентов с ревматоидным артритом при многолетнем наблюдении ($n=124$)

Динамика изменений (баллы), Δ %	Изменение счета эрозий, n (%)	Изменение суженных щелей, n (%)
0	58 (47%)	43 (35%)
0–25	19 (15%)	38 (31%)
26–50	13 (10%)	16 (13%)
51–75	5 (4%)	13 (10%)
76–100	6 (5%)	3 (2%)
>101	23 (19%)	11 (9%)

При оценке РП установлено увеличение показателя счета эрозий, суженных щелей, общего счета SVH. Результаты представлены в таблице 1.

Увеличение показателя счета эрозий от 0 до 100% и более (баллы) установлено у 66 (53%) больных, увеличение суженных щелей — у 81 (65%) больного. У 58 (47%) больных отсутствовало изменение показателя счета эрозий по SVH, а у 43 (35%) больных отсутствовало изменение показателя счета суженных щелей по SVH. Изменение показателя счета эрозий и суженных щелей представлено в таблице 2.

Увеличение счета числа эрозий и суженных щелей по SVH сопровождалось изменением Rg-стадии по Steinbrocker. На рисунке 1 представлена динамика

**Рис. 1.** Динамика изменения рентгенологической стадии ревматоидного артрита (РА) у больных, включенных в исследование: Rg1 – рентгенологическая стадия 1; Rg2 – рентгенологическая стадия 2; Rg3 – рентгенологическая стадия 3; Rg4 – рентгенологическая стадия 4

изменения Rg-стадии за период наблюдения. Слева указаны Rg-стадия РА и количество больных при включении в исследование, справа — изменение количества больных для каждой Rg-стадии РА при повторном обследовании. Как видно из рисунка, при включении в исследование у 12 (8%) человек была стадия Rg1, у 62 (41%) — Rg2, у 48 (32%) — Rg3, у 29 (19%) — Rg4. За период наблюдения произошло перераспределение больных из Rg1 в Rg2 или Rg3, из Rg2 в Rg3 или Rg4, из Rg3 в Rg4. В итоге уменьшилось количество больных с Rg1, Rg2 и Rg3 и возросло число больных с Rg4 — с 29 (19%) до 54 (36%) человек.

Мы распределили пациентов в две группы. В группу 1 (медленного РП) включили 63 (42%) пациента, у которых при повторном обследовании изменения на рентгенограммах соответствовали Rg1 или Rg2. Группу 2 (быстрого РП) составили 32 (21%) пациента, у которых исходно была Rg1 или Rg2, а при повторном обследовании — Rg3, а также

пациенты, у которых исходно была Rg2 или Rg3, а стала Rg4. У 56 (37%) пациентов изменения на рентгенограммах отсутствовали и соответствовали Rg3 или Rg4. В таблице 3 представлена сравнительная клиническая характеристика пациентов с медленным и быстрым РП. Как видно из таблицы, возраст пациентов в группе 1 был больше, в том числе на момент начала РА, а длительность РА — меньше. Преобладали недавно заболевшие (до года) и пациенты с длительностью РА от 1 года до 5 лет, в то время как в группе 2 преобладали пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более. В группе 1 по сравнению с группой 2 показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH были статистически значимо ниже как исходно, так и при повторном обследовании. В группе 1 показатель ММП-3 был ниже исходно и при повторном обследовании, а в группе 2 уровень ИЛ-6 был выше нормы при повторном обследовании у большего числа больных. Показатель НАQ в динамике был выше в группе 1.

Таблица 3. Сравнительная характеристика основных показателей в группах пациентов с медленным и быстрым рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита

Показатели	Рентгенологическое прогрессирование РА		p
	Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
Возраст при включении (лет), M±δ	55,0±10,1	50,1±9,1	0,01
Длительность РА при включении (лет), Me [25%; 75%]	4,0 [1,0; 11,0]	11,5 [7,5; 15,0]	<0,0001
до 1 года, n (%)	20 (32%)	0	<0,001
1–5 лет, n (%)	15 (24%)	4 (13%)	0,1
5–10 лет, n (%)	9 (14%)	11 (34%)	0,02
>10 лет, n (%)	19 (30%)	17 (53%)	0,03
Возраст начала РА (лет), M±δ	48,8±10,9	38,1±9,3	<0,0001
до 30 лет, n (%)	2 (3%)	1 (3%)	0,9
31–55 лет, n (%)	30 (48%)	20 (63%)	0,1
56–65 лет, n (%)	24 (38%)	10 (31%)	0,5
>65 лет, n (%)	7 (11%)	1 (3%)	0,1
НАQ исходно (баллы), M±δ	1,1±0,6	1,2±0,6	0,4
НАQ в динамике (баллы), M±δ	0,9±0,7	1,3±0,7	0,009
Активность РА по DAS28 исходно (баллы), M±δ	4,6±1,3	4,7±1,2	0,5
Активность РА по DAS28 в динамике (баллы), M±δ	3,6±1,1	3,7±1,2	0,4
Степень активности РА по DAS28 исходно/в динамике, n (%)			
0	1 (2%)/6 (10%)	0 (0%)/6 (19%)	0,4/0,3
1	7 (11%)/16 (25%)	3 (9%)/6 (19%)	0,9/0,6
2	31 (49%)/35 (55%)	16 (50%)/15 (47%)	0,9/0,4
3	24 (38%)/6 (10%)	13 (41%)/5 (15%)	0,8/0,5
Позитивность по РФ исходно/в динамике, n (%)	43 (68%)/35 (55%)	23 (72%)/22 (69%)	0,7/0,2
Позитивность по АЦЦП исходно/в динамике, n (%)	25 (39%)/37 (59%)	13 (40%)/24 (75%)	0,9/0,1
РФ исходно (МЕ/мл), Me [25%; 75%]	55,8 [9,6; 195,7]	55,0 [16,8; 103,5]	0,8
РФ в динамике (МЕ/мл), Me [25%; 75%]	22,4 [9,5; 152,0]	29,8 [10,3; 109,3]	0,7
АЦЦП исходно (Ед/мл), Me [25%; 75%]	110,0 [8,2; 236,1]	200,0 [51,0; 300,0]	0,3

Показатели	Рентгенологическое прогрессирование РА		p
	Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
АЦЦП в динамике (Ед/мл), Ме [25%; 75%]	42,3 [7,3; 200,0]	113,8 [17,0; 300,0]	0,2
СРБ исходно (мг/л), Ме [25%; 75%]	7,4 [2,9; 13,5]	5,9 [1,9; 10,8]	0,2
СРБ в динамике (мг/л), Ме [25%; 75%]	2,5 [1,2; 5,5]	2,7 [0,8; 8,9]	0,9
Показатель счета эрозий исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	0,0 [0,0; 4,0]	25,0 [3,5; 58,0]	<0,0001
Показатель счета эрозий в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	2,0 [0,0; 5,0]	59,5 [29,5; 82,5]	<0,0001
Показатель счета суженных щелей исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	53,0 [39,0; 71,0]	96,0 [73,5; 114,0]	<0,0001
Показатель счета суженных щелей в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	70,0 [52,0; 87,0]	123,5 [105,0; 131,5]	<0,0001
Показатель общего счета SVH исходно (баллы), Ме [25%; 75%]	55,0 [40,0; 74,0]	118,5 [93,5; 158,5]	<0,0001
Показатель общего счета SVH в динамике (баллы), Ме [25%; 75%]	72,0 [53,0; 89,0]	183,0 [134,5; 216,0]	<0,0001
ММП-3 исходно (нг/мл), Ме [25%; 75%]	21,2 [8,8; 52,0]	60,5 [20,0; 130,5]	0,003
ММП-3 в динамике (нг/мл), Ме [25%; 75%]	20,0 [10,5; 48,5]	54,5 [12,1; 111,0]	0,03
ИЛ-6 исходно (пг/мл), Ме [25%; 75%]	6,1 [0,7; 12,9]	6,9 [2,9; 10,9]	0,3
ИЛ-6 в динамике (пг/мл), Ме [25%; 75%]	5,9 [0,7; 7,1]	8,9 [1,9; 21,8]	0,05
Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике, n (%)	10 (16%)	15 (47%)	0,002
СТХ-I (нг/мл), Ме [25%; 75%]	0,19 [0,006; 0,37]	0,16 [0,01; 0,26]	0,5
СТХ-I (нг/мл), Ме [25%; 75%]	0,23 [0,15; 0,43]	0,21 [0,16; 0,30]	0,3

Примечание: РА – ревматоидный артрит; HAQ – Health Assessment Questionnaire; DAS28 – Disease Activity Score 28; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; СРБ – С-реактивный белок; SVH – Sharp/van der Heijde; ММП-3 – матриксная металлопротеиназа 3; ИЛ-6 – интерлейкин 6; СТХ-I – С-концевой телопептид коллагена I типа (cross-linked C-telopeptide of type I collagen)

Мы проанализировали терапию РА, которую получали пациенты в группах 1 и 2. В группе 1 большее количество больных получали синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) как при включении в исследование, так и при повторном обследовании, однако различия были статистически не значимы. Доза метотрексата в группе 1 была статистически значимо выше как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными средствами. Монотерапию метотрексатом получало больше больных в группе 1, чем в группе 2,

при этом длительность приема препарата была сопоставима.

Сравнивая частоту назначения ГИБП, мы выявили, что в обеих группах ГИБП применялись у сопоставимого числа пациентов (40% и 59% соответственно; $p>0,05$), однако в группе 1 статистически значимо чаще назначались антитела к ФНО- α , а в группе 2 – ритуксимаб.

Средняя суточная доза ГК, кумулятивная доза ГК, длительность приема ГК как исходно, так и при повторном обследовании были статистически значимо меньше в группе 1. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Сравнительная характеристика противовоспалительной терапии синтетическими базисными противовоспалительными препаратами, генно-инженерными биологическими препаратами и глюкокортикоидами в группе пациентов с «медленным» и «быстрым» рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита

Терапия РА		Рентгенологическое прогрессирование РА		p
		Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
сБПВП при включении, n (%)		56 (89%)	24 (75%)	0,08
сБПВП в динамике, n (%)		49 (78%)	19 (59%)	0,06
сБПВП за период	n (%)	61 (97%)	30 (94%)	>0,05
	M±δ (мес.)	99,9±37,9	91,5±56,8	>0,05
MTX	n (%)	51 (81%)	26 (81%)	>0,05
	M (мес.)	94	83	>0,05
	M (мг/нед.)	14,9±5,0	12,4±4,4	0,02

Терапия РА		Рентгенологическое прогрессирование РА		p
		Группа 1 – «медленное» (n=63)	Группа 2 – «быстрое» (n=32)	
Монотерапия МТХ	n (%)	41 (65%)	13 (40%)	0,02
	M (мес.)	105	105	>0,05
	M (мг/нед.)	15,4±5,1	11,7±3,4	0,01
ЛФД	n (%)	12 (9%)	12 (37%)	>0,05
	M (мес.)	58	44	>0,05
Монотерапия ЛФД	n (%)	3 (5%)	4 (12%)	>0,05
	M (мес.)	91	72	>0,05
ГЛХ	n (%)	9 (14%)	3 (9%)	>0,05
	M (мес.)	57	24	>0,05
Монотерапия ГЛХ	n (%)	3 (5%)	–	–
	M (мес.)	124	–	–
СУЛЬФ	n (%)	6 (9%)	5 (15%)	>0,05
	M (мес.)	30	21	>0,05
Монотерапия СУЛЬФ	n (%)	2 (3%)	–	–
	M (мес.)	42	–	–
Азатиоприн	n (%)	1 (2%)	–	–
	M (мес.)	84	–	–
ГИБП, n (%)		25 (40%)	19 (59%)	0,06
Переключение ГИБП, n (%)		2 (8%)	3 (15%)	0,2
Антитела к ФНО-α	n (%)	12 (19%)	1 (3%)	0,03
	M (мес.)	75 (6; 132)	6	–
Ритуксимаб	n (%)	6 (9%)	8 (25%)	0,04
	M (мес.)	101 (12; 156)	97 (12; 150)	–
Тоцилизумаб	n (%)	2 (3%)	1 (3%)	0,9
	M (мес.)	113 (108; 118)	132	–
Олокизумаб	n (%)	–	1 (5%)	–
	M (мес.)	–	6	–
Абатацепт	n (%)	3 (5%)	2 (6%)	0,7
	M (мес.)	84 (12; 120)	77 (3; 153)	–
Прием ГК, n (%)	исходно	9 (14%)	24 (75%)	<0,001
	в динамике	10 (16%)	16 (50%)	<0,001
Средняя суточная доза ГК при включении, мг/сут.	M (min–max)	1,5 (0–15)	6,1 (0–30)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	0 [0; 0,5]	5 [2,5; 8,7]	–
Средняя суточная доза ГК в динамике, мг/сут.	M (min–max)	1,4 (0–7,5)	3,2 (0–10)	0,01
	Me [25%; 75%]	0 [0; 2,5]	2,5 [0; 5]	–
Кумулятивная доза ГК при включении, мг М	M (min–max)	3587 (0–26280)	13740 (0–48000)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	0 [0; 4200]	11730 [1384; 21600]	–
Кумулятивная доза ГК в динамике, мг М	M (min–max)	8317 (0–42700)	26424 (0–68950)	<0,0001
	Me [25%; 75%]	3550 [0; 15412]	24900 [7037; 40150]	–
Продолжительность приема ГК (всего), мес. М	M (min–max)	55 (0–264)	141 (0–378)	0,0001
	Me [25%; 75%]	13 [0; 102]	150 [46; 216]	–

Примечание: РА – ревматоидный артрит; СБВП – синтетические базисные противовоспалительные препараты; МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГЛХ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ГК – глюкокортикоиды

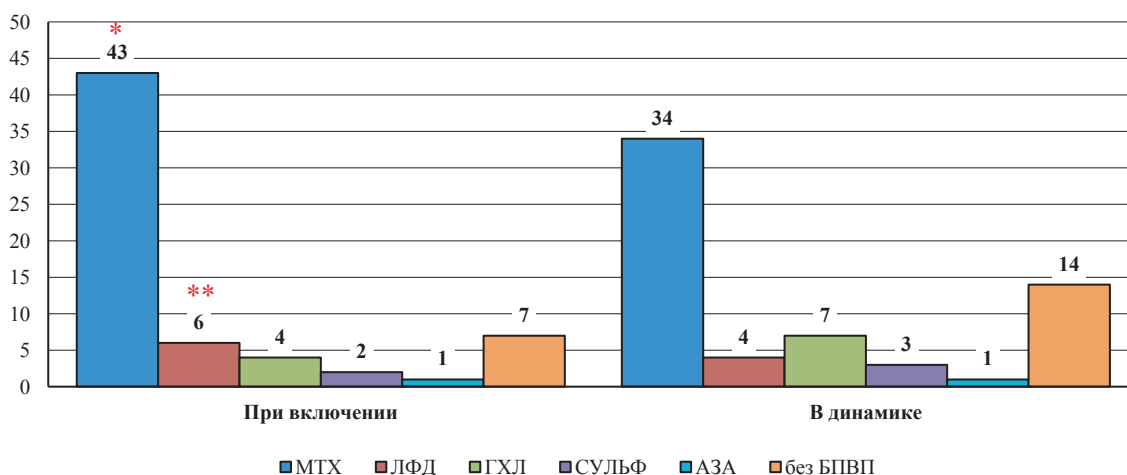


Рис. 2. Противовоспалительная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в группе пациентов с медленным рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита (n=63): МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГХЛ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; АЗА – азатиоприн; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; * – $p=0,04$; ** – $p=0,04$

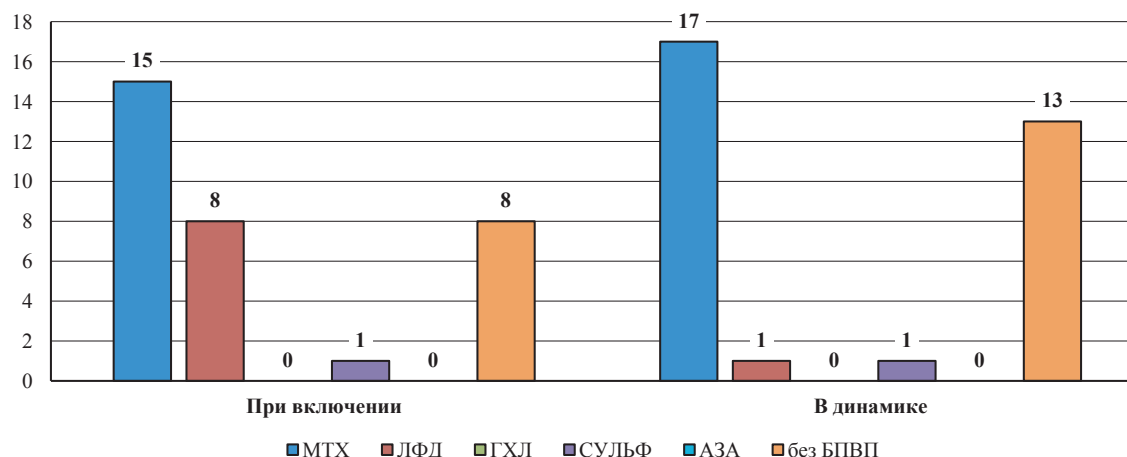


Рис. 3. Противовоспалительная терапия синтетическими базисными противовоспалительными препаратами в группе пациентов с быстрым рентгенологическим прогрессированием ревматоидного артрита (n=32): МТХ – метотрексат; ЛФД – лефлуномид; ГХЛ – гидроксихлорохин; СУЛЬФ – сульфазалин; АЗА – азатиоприн; БПВП – базисные противовоспалительные препараты; * – $p=0,04$; ** – $p=0,04$

На рисунках 2 и 3 представлены результаты сравнительного анализа терапии сБПВП при включении и при повторном обследовании. Исходно в группе с медленным РП пациенты чаще получали терапию метотрексатом (43 (68%) и 15 (47%) человек соответственно; $p=0,04$), в то время как в группе с быстрым РП чаще получали терапию лефлуномидом (8 (25%) и 6 (9%) человек соответственно; $p=0,04$). В группе с медленным РП меньшее количество больных не получали сБПВП (14 (22%) и 13 (41%) соответственно; $p=0,06$).

Обсуждение

Эрозивно-деструктивные изменения на рентгенограммах кистей и дистальных отделов стоп в прямой проекции являются основным признаком РА. Увеличение числа эрозий и суженных щелей сопровождается необратимой деформацией суставов, нарушением функции и снижением качества жизни пациентов; последнее также подтверждено в нашем исследовании.

В клинической практике РП оценивают в динамике по Steinbrocker, а Rg-стадию указывают в диагнозе,

в то время как в клинических и научных исследованиях используют модифицированный метод SVH для счета эрозий и суженных щелей. При оценке РП мы использовали оба метода. Увеличение показателя счета эрозий по SVH выявили у 66 (53%) больных, а увеличение суженных щелей по SVH – у 81 (65%). Уменьшилось количество больных с Rg1 с 12 (8%) до 6 (4%), с Rg2 – с 62 (41%) до 57 (38%), с Rg3 – с 48 (32%) до 34 (22%); при этом увеличилось число больных с Rg4 – с 29 (19%) до 54 (36%) человек. Не изменился показатель счета эрозий у 58 (47%) больных, показатель счета суженных щелей – у 43 (35%) больных. У 56 (37%) пациентов как исходно, так и при повторном обследовании сохранялась стадия Rg3 или Rg4.

Темпы РП зависят от многих причин, как связанных, так и не связанных с РА. В течение многих лет ревматологи пытаются выделить группу больных РА и определить предикторы быстрого РП. Однако планирование многолетних проспективных наблюдений, удержание в них большого числа пациентов и проведение дорогостоящих инструментальных и лабораторных методов оценки в динамике требуют больших материальных и трудовых затрат, доступны только крупным научным и клиническим центрам.

В немногочисленной литературе последних лет представлены результаты преимущественно непродолжительных исследований с оценкой РП на фоне изучения эффективности терапии РА. Например, G. Adami и соавт. ретроспективно оценили появление новых эрозий в течение 12 месяцев у 578 больных РА, начавших прием ГИБП. Было показано, что у 10% больных появилась как минимум одна новая эрозия. Авторы указали факторы, независимо связанные с повышенным риском возникновения новых эрозий на фоне терапии ГИБП: молодой возраст, высокая активность РА и наличие эрозий исходно, а также отсутствие терапии сБПВП [13]. В нашем исследовании у более молодых пациентов, в том числе на момент начала РА, с большой длительностью болезни отмечено быстрое РП. Не получено статистически значимой разницы по частоте приема ГИБП в группах медленного и быстрого РП: 25 (40%) против 19 (59%) соответственно. Но при этом пациенты с медленным РП чаще и дольше получали монотерапию анти-ФНО-α: 12 (19%) против 1 (3%) человека ($p=0,03$).

Британские ученые, объединив данные когорты ESPOIR и Leuven, клинических исследований ASPIRE, BeSt и SWEFOT с участием 1306 пациентов с активным ранним РА, для которых первой терапевтической стратегией после включения в исследование было назначение метотрексата или лефлуномида, показали, что у 20,6% было отмечено быстрое РП. Предикторами быстрого РП указали позитивность по РФ, наличие по крайней мере одной эрозии исходно на рентгенограммах, уровень СРБ>30 мг/л, количество припухших суставов [14]. При включении в наше исследование пациенты с быстрым РП реже получали терапию метотрексатом (15 (47%) против 43 (68%) человек соответственно; $p=0,04$), чаще — лефлуномидом (8 (25%) против 6 (9%) человек соответственно; $p=0,04$). В группе с быстрым РП больше больных не получали сБПВП (13 (41%) против 14 (22%) человек соответственно; различия статистически не значимы при $p=0,06$).

В систематическом обзоре, посвященном оценке прогнозирования прогрессирования и неблагоприятных исходов у пациентов с умеренно активным РА, представлены данные в том числе о РП у 3241 пациентов. Прогностическими факторами РП или неблагоприятного исхода были: DAS28 $\geq 4,2$; позитивность по АЦЦП; оценка по шкале доплеровского ультразвукового исследования ≥ 1 [15].

В корейской когорте больных РА, которые наблюдались 4,2 года, пациенты были распределены на две группы с учетом изменения индекса ΔSVH/год: с РП (тяжелое течение) и без РП. Медиана ΔSVH/год составила 6,3 (4,4–10,2) балла в группе тяжелого течения РА и 0 (0–0) баллов в группе без РП. Позитивность по АЦЦП (отношение шансов (ОШ) — 3,44), более высокие баллы HAQ (ОШ=2,17), низкий индекс массы тела (ОШ=0,88), 6-месячная кумулятивная СОЭ (ОШ=1,01), исходный показатель счета эрозий по SVH (ОШ=1,07) указаны как независимые предикторы РП. Авторы исследования подчеркнули, что исходный показатель SVH является предиктором с наибольшим вкладом в предсказательную силу окончательной модели прогнозирования РП ревматоидного артрита [16]. В нашем исследовании в группу с медленным РП вошли пациенты более старшего возраста (55,0 $\pm$ 10,1 против 50,1 $\pm$ 9,1 года соответственно; $p<0,01$), в т. ч. на момент начала РА (48,8 $\pm$ 10,9 против 38,1 $\pm$ 9,3 года соответственно; $p<0,0001$),

с меньшей длительностью заболевания, преимущественно недавно (до года) заболевшие и с длительностью РА от 1 до 5 лет, в то время как в группе с быстрым РП преобладали пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более. В группе медленного РП показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH были статистически значимо ниже как исходно, так и в динамике по сравнению с группой быстрого РП, что согласуется с данными других исследователей.

В многолетнем проспективном исследовании, сопоставимом по длительности наблюдения с нашим (8,2 года), установлено, что показатели СОЭ, СРБ, позитивность по АЦЦП и РФ, ММП-3, С-телопептид коллагена II типа (СТХ-II), олигомерный матриксный белок хряща и тканевой ингибитор металлопротеиназы 1, измеренные при включении пациентов в исследование, были связаны с РП в конечной точке. В качестве наиболее сильных независимых предикторов РП по результатам многофакторного анализа авторы указали позитивность по АЦЦП [ОШ=9,29; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 2,29–37,64], исходный повышенный уровень ММП-3 [ОШ=8,25; 95% ДИ: 2,54–26,78] и наличие эрозий исходно [ОШ=5,83; 95% ДИ: 1,88–18,10] [17]. В ряде работ отмечена связь между позитивностью по АЦЦП и РП заболевания [17, 18]. В нашем исследовании как исходно, так и при повторном обследовании не выявлено различий между группой медленного и быстрого РП по показателю активности по DAS28-СОЭ, частоте выявления позитивности и уровням РФ и АЦЦП в сыворотке крови. Установлено, что в группе медленного РП показатель ММП-3 был ниже как исходно, так и в динамике по сравнению с группой быстрого РП, что является логичным. Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике оставался у большего числа больных в группе быстрого РП. Показатель HAQ в динамике был выше (хуже) в группе быстрого РП, что объясняется большим количеством больных с Rg4 и длительным течением РА.

Ограничением нашего исследования является проведение анализа РП при включении в исследование и повторно через почти 10 лет без оценки рентгенограмм в динамике с большей частотой обследования (ежегодно или 1 раз в 2–3 года).

Выводы

Многолетнее наблюдение за пациентами с РА позволило установить увеличение показателей счета эрозий по SVH у 53% и суженных щелей — у 65% пациентов, сопровождавшееся увеличением числа больных со стадией Rg4 с 19% до 36%, что свидетельствует о РП несмотря на достижение ремиссии и снижение степени активности по DAS28 у подавляющего большинства больных РА.

Сравнивая пациентов с медленным и быстрым РП, мы установили различия по возрасту при включении в исследование и на момент начала заболевания. Пациенты с медленным РП были старше, преимущественно недавно заболевшими (до года) или с длительностью РА от 1 до 5 лет, в то время как в группе с быстрым РП преобладали более молодые пациенты с длительностью болезни от 5 до 10 лет и более.

Как исходно, так и при повторном обследовании показатель счета эрозий и суженных щелей, общий счет по SVH в группе пациентов с медленным РП были статистически значимо ниже, а качество жизни в динамике — лучше.

Показатель ММП-3 в группе медленного РП был ниже как исходно, так и при повторном обследовании. Уровень ИЛ-6 выше нормы в динамике оставался у большего числа больных в группе быстрого РП.

Анализ проводимой терапии РА показал, что пациенты с медленным РП реже оставались без сБПВП, чаще получали монотерапию метотрексатом, при этом длительность приема препарата была сопоставима с таковой у пациентов с быстрым РП, а доза метотрексата была статистически значимо выше как в режиме монотерапии, так и в комбинации с другими противовоспалительными средствами. Для группы медленного РП характерны более низкая средняя суточная и кумулятивная дозы ГК, продолжительность их приема как при включении в исследование, так и при повторном обследовании. Из числа ГИБП в группе медленного РП статистически значимо чаще назначались антители к ФНО- α , в то время как в группе быстрого РП – ритуксимаб.

Таким образом, работа по описанию и выделению фенотипов РА с быстрым и медленным РП является важной и необходимой для осуществления персонализированного подхода к ведению пациентов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания по выполнению фундаментальных научных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2025–2027 гг. по теме «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направ-

ленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию» (РК 125020301268-4).

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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С.

Интерпретация результатов: Коваленко П.С., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Авдеева А.С., Глухова С.И.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Коваленко П.С.

Критический обзор и редактирование: Дыдыкина И.С., Насонов Е.Л.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматоидный артрит. *Российские клинические рекомендации. Ревматология*. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020:17-57. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatoid arthritis. Russian clinical recommendations. Rheumatology*. Moscow:GEOTAR-Media;2020:17-57 (In Russ.)].
2. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc*. 1949;140(8):659-662. doi: 10.1001/jama.1949.02900430001001
3. Смирнов АВ. Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита. М.:ИМА-ПРЕСС;2009. [Smirnov AV. Atlas of radiological diagnostics of rheumatoid arthritis. Moscow:IMA-PRESS;2009 (In Russ.)].
4. Sharp JT, Young DY, Bluhm GB, Brook A, Brower AC, Corbett M, et al. How many joints in the hands and wrists should be included in a score of radiologic abnormalities used to assess rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 1985;28(12):1326-1335. doi: 10.1002/art.1780281203
5. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol*. 2000;27(1):261-263.
6. Петрова ЕВ, Дыдыкина ИС, Смирнов АВ, Подворотова ММ, Таскина ЕА, Дыдыкина ПС, и др. Взаимосвязь между эрозивно-деструктивными изменениями костной ткани и генерализованным остеопорозом у больных ревматоидным артритом. *Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия*. 2013;52(2):4-10. [Petrova EV, Dydykina IS, Smirnov AV, Podvorotova MM, Taskina EA, Dydykina PS, et al. Interaction between erosive and destructive bone changes and generalized osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Effective Pharmacotherapy. Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics*. 2013;52(2):4-10 (In Russ.)].
7. Горячев ДВ, Кричевская ОА, Жорняк АП, Чичасова НВ, Эрдес ШФ. Влияние активности болезни и терапии на скорость эрозирования суставов при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(5):10-16. [Goryachev DV, Krichevskaya OA, Zorniyak AP, Chichasova NV, Erdes ShF. Influence of disease activity and treatment on rate of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Praktiches-*
8. *kaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2008;46(5):10-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-409
8. Ермакова ЮА, Каратеев ДЕ, Лучихина ЕЛ, Демидова НВ, Смирнов АВ. Рентгенологическое прогрессирование и его влияние на функциональный статус у пациентов с ранним ревматоидным артритом при 5-летнем наблюдении. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(3):274-280. [Ermakova YuA, Karateev DE, Luchikhina EL, Demidova NV, Smirnov AV. X-ray progression and its impact on the functional status of patients with early rheumatoid arthritis during a 5-year follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):274-280 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-274-280
9. Quintana-Duque MA, Rondon-Herrera F, Mantilla RD, Calvo-Paramo E, Yunis JJ, Varela-Nariño A, et al. Predictors of remission, erosive disease and radiographic progression in a Colombian cohort of early onset rheumatoid arthritis: A 3-year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1463-1473. doi: 10.1007/s10067-016-3246-5
10. Dénarié D, Constant E, Thomas T, Marotte H. Could biomarkers of bone, cartilage or synovium turnover be used for relapse prediction in rheumatoid arthritis patients? *Mediators Inflamm*. 2014;2014:537324. doi: 10.1155/2014/537324
11. Mamehara A, Sugimoto T, Sugiyama D, Morinobu S, Tsuji G, Kawano S, et al. Serum matrix metalloproteinase-3 as predictor of joint destruction in rheumatoid arthritis, treated with non-biological disease modifying anti-rheumatic drugs. *Kobe J Med Sci*. 2010;56(3):E98-E107.
12. Garner P, Landewé R, Boers M, Verhoeven A, van der Linden S, Christgau S, et al. Association of baseline levels of markers of bone and cartilage degradation with long-term progression of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis: The COBRA study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2847-2856. doi: 10.1002/art.10616
13. Adami G, Fassio A, Pistillo F, Benini C, Viapiana O, Rossini M, et al. Factors associated with radiographic progression in rheumatoid arthritis starting biological diseases modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs). *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231174534. doi: 10.1177/1759720X231174534

14. Vanier A, Smolen JS, Allaart CF, Van Vollenhoven R, Verschueren P, Vastesaeger N, et al. An updated matrix to predict rapid radiographic progression of early rheumatoid arthritis patients: Pooled analyses from several databases. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):1842-1852. doi: 10.1093/rheumatology/kez542
15. Edwards CJ, Kiely P, Arthanari S, Kiri S, Mount J, Barry J, et al. Predicting disease progression and poor outcomes in patients with moderately active rheumatoid arthritis: A systematic review. *Rheumatol Adv Pract*. 2019;3(1):rkz002. doi: 10.1093/rap/rkz002
16. Joo YB, Bang SY, Ryu JA, Lee S, Lee HS, Bae SC. Predictors of severe radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis: A prospective observational cohort study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(10):1437-1446. doi: 10.1111/1756-185X.13054
17. Houseman M, Potter C, Marshall N, Lakey R, Cawston T, Griffiths I, et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with rheumatoid arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):30. doi: 10.1186/ar3734
18. Joo YB, Park YJ, Park KS, Kim KJ. Association of cumulative anti-cyclic citrullinated protein antibodies with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(9):2423-2432. doi: 10.1007/s10067-019-04554-w

Коваленко П.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6076-4374>

Дыдыкина И.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

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

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

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

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

Поражение аорты у пациентки с рецидивирующим полихондритом. Клиническое наблюдение

Д.А. Дибров¹, Т.М. Решетняк^{1,2}, Н.В. Демидова¹, А.В. Алексеева¹, Л.М. Бланк¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a
²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Дибров Данил Алексеевич, dibrov995@gmail.com
Contacts: Danil Dibrov, dibrov995@gmail.com

Поступила 11.02.2025
Принята 11.03.2026

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — это системное аутоиммунное заболевание, которое сопровождается воспалением и разрушением хрящей разных органов. Поражение аорты при РПХ встречается относительно редко (6,7–9,7%), сопряжено с высоким риском летальных исходов (27,3–41,3%) и оперативных вмешательств (65%). Обычно вовлечение сердца и аорты у пациентов с РПХ выявляется через 5 лет после первых симптомов заболевания, а у 19% протекает бессимптомно. Нет общепринятых стандартов по скринингу, диагностике и терапии поражения аорты при РПХ.

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с РПХ, поражением аорты и развитием аневризмы, которой последовательно проведена терапия циклофосфамидом и ритуксимабом, что позволило достичь контроля над активностью заболевания и снизить дозу глюкокортикоидов.

Ключевые слова: рецидивирующий полихондрит, поражение аорты, аортит, аневризма аорты.

Для цитирования: Дибров ДА, Решетняк ТМ, Демидова НВ, Алексеева АВ, Бланк ЛМ. Поражение аорты у пациентки с рецидивирующим полихондритом. Клиническое наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):202–207.

AORTIC INVOLVEMENT IN A PATIENT WITH RELAPSING POLYCHONDritis. CLINICAL OBSERVATION

Danil A. Dibrov¹, Tatiana M. Reshetnyak^{1,2}, Natalia V. Demidova¹, Anna V. Alekseeva¹, Leonid M. Blank¹

Relapsing polychondritis (RP) is a systemic autoimmune disease characterized by inflammation and destruction of cartilage in various organs. Aortic involvement in RP is relatively rare, occurring in 6.7–9.7% of cases, and is associated with a high risk of mortality (27.3–41.3%) and surgical interventions (65%). Typically, cardiac and aortic involvement in patients with RP is identified approximately five years after the onset of the first symptoms, with 19% of cases being asymptomatic. There are currently no universally accepted standards for screening, diagnosis, and treatment of aortic involvement in RP.

We present a clinical case of a patient with RP, aortic involvement, and the development of an aneurysm, who underwent sequential therapy with cyclophosphamide and rituximab. This treatment approach allowed for the control of disease activity and a reduction in glucocorticoid dosage.

Key words: relapsing polychondritis, aortic involvement, aortitis, aortic aneurysm

For citation: Dibrov DA, Reshetnyak TM, Demidova NV, Alekseeva AV, Blank LM. Aortic involvement in a patient with relapsing polychondritis. Clinical observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):202–207 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2026-202-207

Рецидивирующий полихондрит и поражение аорты

Рецидивирующий полихондрит (РПХ) — это системное аутоиммунное заболевание, которое сопровождается воспалением и разрушением хрящей разных органов. Чаще всего у пациентов с полихондритом встречается поражение хрящевой ткани ушей (90–95%), носа (53%), трахеи и бронхов (50%), а также суставов (50–85%) [1–3]. Интенсивное стойкое воспаление хряща может привести к формированию необратимых деформаций ушей по типу «цветной капусты», седловидной деформации носа, трахео- и бронхомаляции, подскладочному стенозу гортани. Однако могут вовлекаться и такие богатые протеогликанами структуры, как глаза (50%), кожа (30%), сосуды (5–25%), сердце (7,1%) и внутреннее ухо [1, 3–8].

Мало известно о причинах возникновения и патологических механизмах РПХ. РПХ может проявиться как первичный пато-

логический процесс и в ассоциации с другими иммуновоспалительными, онкологическими и гематологическими заболеваниями. Есть данные об определенной наследственной предрасположенности: установлена ассоциация РПХ с аллелем HLA-DR4 в немецкой популяции [9, 10] и с аллелями HLA-DRB1*16:02, HLA-DQB1*05:02, HLA-B*67:01 в японской популяции [11]. К отдельному варианту заболевания можно отнести полихондрит в рамках VEXAS-синдрома (V — вакуоли, E — убиквитин-активирующий белок E1, X — связь с X-хромосомой, A — аутовоспаление, S — соматическая мутация), ассоциированного с мутациями в гене убиквитин-активирующего белка E1 (*UBA1*) [12, 13].

Гистологический субстрат воспалительного процесса при РПХ в активной стадии представлен инфильтратом из нейтрофилов и мононуклеарных клеток. Между ними располагаются CD4⁺ Т-клетки, CD68⁺-моноциты и макрофаги. При воздействии триггерного

фактора воспалительные клетки инфильтрируют надхрящницу, вырабатывают провоспалительные медиаторы и ферменты, что приводит к интенсификации процесса и деструкции хрящевой ткани с последующей заменой ее фиброзной. Данная гипотеза подтверждается исследованиями, продемонстрировавшими быстрое переключение мононуклеарных клеток с анти- на провоспалительное состояние из-за дисрегуляции цитокинов и повышенные значения матриксной металлопротеиназы 3 в сыворотке крови у пациентов с РПХ [14]. Важно упомянуть, что у больных РПХ выявляются аутоантитела к различным компонентам хрящевой ткани: коллагену (21%), матрилину 1 (13%), олигомерному протеину хряща (COMP, cartilage oligomeric protein; 14%), а также антинуклеарные антитела (27%) и антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА; 24%) [15]. Однако высокий уровень антинуклеарных антител обычно встречается при сочетании РПХ с другими аутоиммунными заболеваниями. Таким образом, определенный вклад в патогенез РПХ вносит, по-видимому, активация В-клеток.

Заболевание считается редким и, по данным ученых из США, Великобритании и Венгрии, его распространенность варьирует от 4,5 до 9 случаев на 1 млн населения в год, а заболеваемость — от 0,7 до 3,5 случаев на 1 млн человеко-лет [16–19]. Основными причинами летальных исходов при РПХ являются поражение дыхательных путей, кардиоваскулярные и инфекционные осложнения [17]. Поражение аорты при РПХ встречается не часто (6,7–9,7%), сопряжено с высоким риском летальных исходов (27,3–41,3%) и оперативных вмешательств (65%) по поводу патологии клапанов, аневризм или коронарной недостаточности [20, 21]. Поражение сердца и крупных сосудов у больных РПХ в среднем выявляется через 5 лет после первых симптомов заболевания, а у 19% протекает бессимптомно [6, 21]. В основном вовлекается грудной отдел аорты (67,5%), реже — брюшной (20%) [21].

Известно о сочетании РПХ с болезнью Бехчета, которое носит название MAGIC-синдром (Mouth And Genital ulcers with Inflamed Cartilage syndrome) и проявляется симптомокомплексом из язвочек в ротовой полости и на половых органах в комбинации с воспалением хрящевой ткани. При MAGIC-синдроме чаще, чем при классическом варианте РПХ, выявляется артрит (в 23% и 1% случаев соответственно) [22].

Мы представляем клиническое наблюдение пациентки с РПХ, поражением аорты и развитием аневризмы, которой последовательно проведена терапия циклофосфамидом и ритуксимабом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 42 года (1981 г. р.), в августе 2023 г. была направлена в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по результатам консультации кардиохирурга для уточнения диагноза системного аутоиммунного ревматического заболевания.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. (30 лет) после разрешения отметила боль и покраснение в глазах, по поводу чего была консультирована офтальмологом, и был установлен диагноз иридоциклита. Проводилась локальная терапия глюкокортикоидами (ГК). В связи с недостаточным эффектом терапевтом инициирована терапия преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Проявления иридоциклита уменьши-

лись, но не прошли полностью и периодически усиливались до 2013 г. В 2013 г. возник хондрит ушных раковин.

Пациентка продолжала наблюдаться у терапевта и получать низкие дозы ГК; сохранялся хондрит ушных раковин, иридоциклит. В 2018 г. в связи с прогрессированием хондрита носа сформировалась его седловидная деформация. В 2019 г. появилась боль за грудиной, у пациентки была исключена острая коронарная патология и по данным компьютерной томографии (КТ) с ангиографией выявлена аневризма аорты.

Далее пациентка наблюдалась с «рабочим» диагнозом неуточненного ревматического заболевания; с декабря 2020 г. доза преднизолона была повышена с 10 до 60 мг/сут. в связи с наличием отека ушных раковин, седловидной деформацией носа, наличием аневризмы аорты и повышением острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), фибриногена — со слов пациентки). В течение 7 месяцев (с декабря 2020 г. по июль 2021 г.) на фоне терапии высокими дозами ГК отсутствовало улучшение состояния и отмечалось развитие медикаментозного синдрома Иценко — Кушинга, появление сухого кашля и одышки при умеренной физической нагрузке. В 2022 г. проводилось постепенное снижение дозы преднизолона до полной отмены, после чего пациентка отметила усиление кашля и одышки (дневник по схеме снижения не велся; начало снижения дозы с февраля 2022 г., полная отмена препарата в ноябре 2022 г.)

По данным КТ-ангиографии грудного отдела аорты в динамике от 2022 г. выявлены признаки увеличения аневризматического расширения восходящего отдела и дуги грудной аорты с циркулярным утолщением стенок (рис. 1), критический стеноз устья брахиоцервикального ствола и левой подключичной артерии, окклюзия устья левой общей сонной артерии и гидроперикард. Дополнительно визуализировались диффузное утолщение стенок трахеи и бронхов с сужением просвета (рис. 2, 3), участки изменения пневматизации легочной ткани с четкими контурами (рис. 4). Консультирована кардиохирургом ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» в июле 2023 г.: было рекомендовано оперативное лечение по поводу аневризмы аорты, однако из-за высоких значений острофазовых показателей (СРБ — 81 мг/л; СОЭ — 64 мм/ч), что свидетельствовало о высокой активности основного заболевания, проведение операции было невозможно, в связи с чем рекомендована консультация ревматолога для уточнения диагноза и подбора терапии.

На момент осмотра 12.08.2023 в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой у пациентки наблюдались хондрит ушных раковин с развитием деформации по типу «цветной капусты», седловидная деформация носа, поражение глаз (рис. 5). При клиническом обследовании аускультативно в легких жесткое дыхание. Артериальное давление на правой руке 80/40 мм рт. ст., на левой руке — 80/50 мм рт. ст.

При поступлении в отделение в августе 2023 г. у пациентки отмечен лейкоцитоз $9,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $564 \times 10^9/\text{л}$, микроцитарная анемия легкой степени (эритроциты $4,45 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 96 г/л), увеличение СОЭ до 120 мм/ч по Вестергрену и повышение уровня СРБ до 137 г/л. При исследовании антинуклеарных антител с использованием клеточной линии HEp2 и АНЦА методом непрямой реакции иммунофлуоресценции результаты были отрицательны.

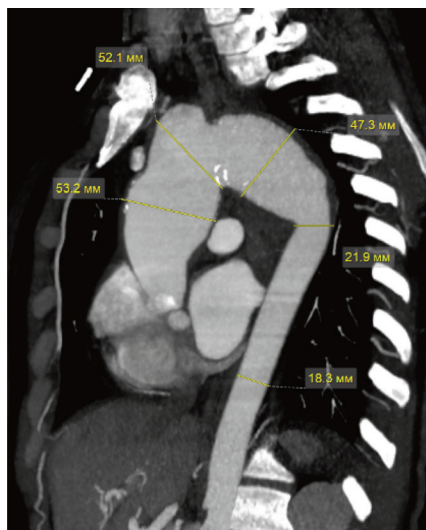


Рис. 1. Аневризматическое расширение восходящего отдела и дуги грудной аорты (данные компьютерно-томографической ангиографии)

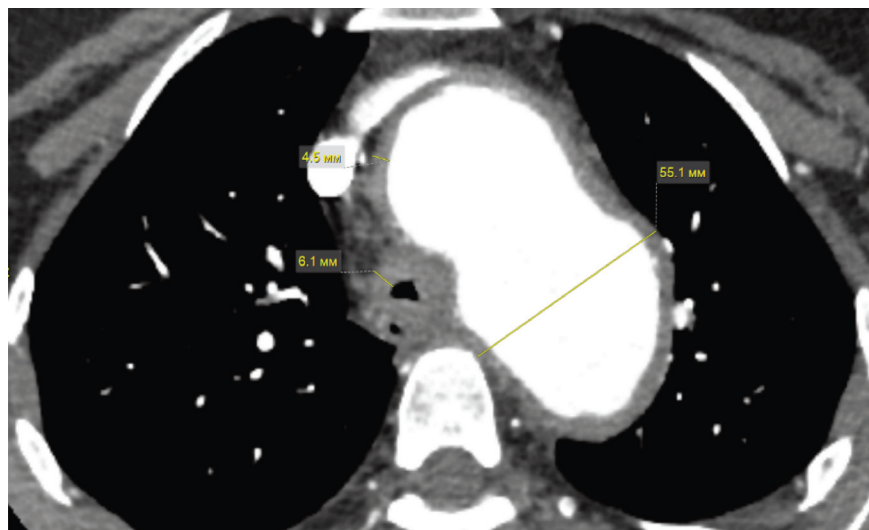


Рис. 2. Аневризматическое расширение аорты с циркулярным утолщением ее стенки, утолщение стенок трахеи (данные компьютерно-томографической ангиографии)

По данным эхокардиографии наблюдалось уплотнение и утолщение стенок аорты, расширение восходящего отдела и дуги аорты, концентрическое ремоделирование левого желудочка и гипертрофия межжелудочковой перегородки. Структурных изменений со стороны клапанов сердца не обнаружено. По данным спирографии выявлена обструкция тяжелой степени при сохраненных значениях диффузионной способности легких (форсированная жизненная емкость легких — 92,9%; объем форсированного выдоха (ОФВ) за 1 мин — 28,7%; ОФВ 1% — 32%; диффузионная способность легких по монооксиду углерода — 80,7%). Также пациентка была консультирована офтальмологом, который диагностировал эписклерит.

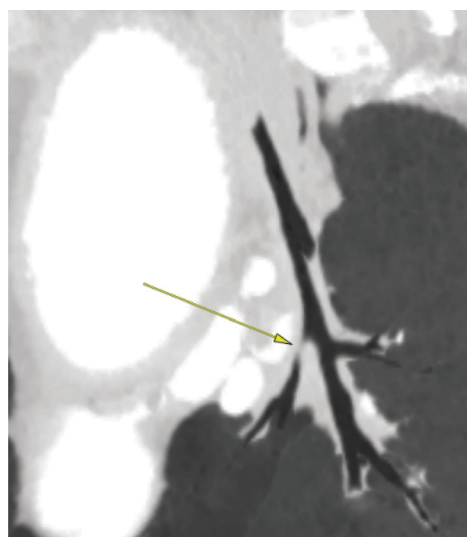


Рис. 3. Обструкция среднедолевого бронха из-за утолщения стенок (данные компьютерной томографии)

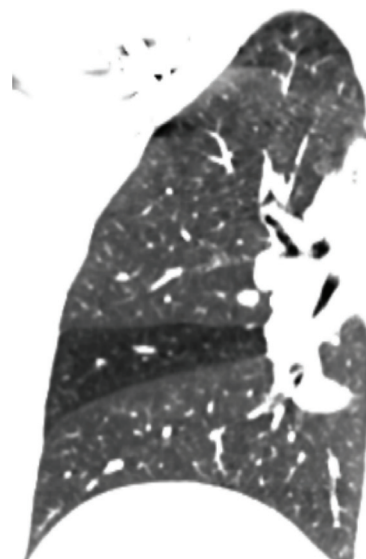


Рис. 4. Нарушение пневматизации вследствие бронхообструкции (данные компьютерной томографии)

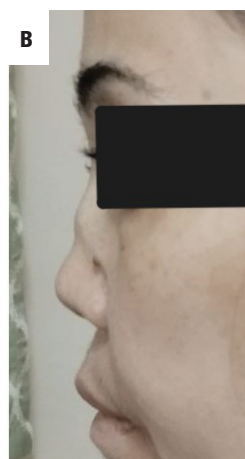
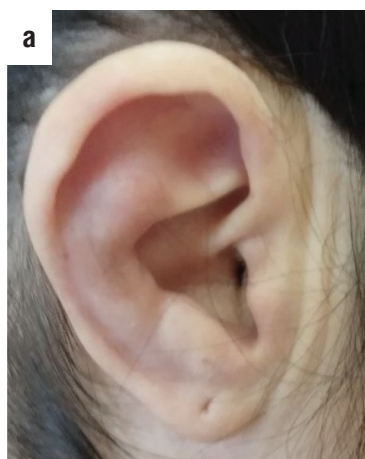


Рис. 5. Клинические проявления рецидивирующего полихондрита: а — хондрит правой ушной раковины; б — хондрит левой ушной раковины с деформацией по типу «цветной капусты»; в — седловидная деформация носа; г — эписклерит правого глаза

Установлен диагноз: M94.1 Рецидивирующий полихондрит: хондрит ушных раковин, хондрит носа, поражение глаз (эписклерит), поражение хрящей респираторного тракта (хондрит трахеи, бронхов), перикардит, поражение сосудов (аортит). Осложнения: аневризма восходящего отдела и дуги аорты, деформация ушных раковин, седловидная деформация носа, дистрофия роговицы правого глаза. Иницирована терапия метилпреднизолоном 500 мг № 3 с введением циклофосамида (ЦФ) 600 мг № 1 внутривенно; через 5 дней повторно введение метилпреднизолона 500 мг № 1 и ЦФ 600 мг № 1 внутривенно. Далее продолжена терапия ЦФ 600 мг внутривенно каждые 2 недели в течение 3 месяцев и метилпреднизолоном 24 мг/сут. На фоне терапии ЦФ и ГК (суммарная доза ЦФ — 4800 мг) в течение 3 месяцев отмечался положительный эффект с купированием хондрита, уменьшением кашля и одышки, снижением уровня СРБ до 12 г/л.

После стабилизации лабораторных острофазовых показателей, уменьшения признаков воспаления хрящей носа и ушей для снижения дозы ГК в декабре 2023 г. была иницирована терапия ритуксимабом 1000 мг (премедикация — метилпреднизолон 250 мг) внутривенно и назначен метотрексат 15 мг/нед. подкожно. Постепенно с декабря 2023 г. по июнь 2024 г. удалось снизить дозу метилпреднизолона до 10 мг/сут. Через 6 месяцев был повторно введен ритуксимаб в дозе 1000 мг (премедикация — метилпреднизолон 250 мг) внутривенно. На фоне терапии сохраняется низкий уровень СРБ (9,7 г/л), хондрит не рецидивирует, отмечается уменьшение кашля и одышки.

При КТ органов грудной клетки отмечено уменьшение толщины трахеи и бронхов (рис. 6). Пациентка была повторно консультирована кардиохирургом, отпала необходимость оперативного вмешательства на данный момент, рекомендовано наблюдение в динамике и продолжение терапии по основному заболеванию.

Обсуждение

На примере данной пациентки представлено тяжелое течение РПХ с дебютом в виде поражения глаз и последовательным вовлечением хрящей ушей, носа, респираторного тракта, поражением аорты с развитием аневризмы. Интересной особенностью является тот факт, что у пациентки отмечено воспаление аорты, брахиоцервикального ствола, сонной и подключичной артерии при отсутствии

вовлечения клапанов сердца. Данный паттерн имеет сходство с Па типом артериита Такаясу и требует дифференциального диагноза. Сопутствующая аортальная недостаточность с поражением коронарных артерий в устье является редким осложнением РПХ, требующим многопрофильного подхода к лечению.

Сердечно-сосудистые проявления отмечались у 11–56% этих пациентов и включали васкулит как крупных, так и средних артерий, аортальную регургитацию и перикардит [23].

Хотя аортальная недостаточность является наиболее распространенным сердечно-сосудистым осложнением, наблюдаемым у 4–9% этих пациентов, сочетание аортальной недостаточности, вызванной аортитом, с поражением коронарных артерий в устье встречается исключительно редко: ранее было зарегистрировано лишь 7 случаев [24].

Для пациентов с РПХ нет стандартов по диагностике вовлечения аорты, и данные экстраполируются из опыта исследований по васкулитам крупных сосудов. Использование КТ-ангиографии у нашей пациентки позволило подтвердить поражение аорты при РПХ. Это согласуется с результатами некоторых авторов [20, 21]. В качестве альтернативных методов исследования для выявления аортита описано применение магнитно-резонансной ангиографии и позитронно-эмиссионной томографии с КТ [21].

В целом необходимость и объем скрининга пациентов с РПХ по поводу поражения сердца и крупных сосудов является дискуссионным вопросом из-за редкости данного состояния. В рамках первичного обследования при РПХ обычно проводится КТ органов грудной клетки, при которой могут быть обнаружены аномалии структуры сосудов, что послужит поводом для дополнительного обследования. Определенный вклад могут внести также эхокардиография и цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, которые не несут лучевой нагрузки и являются менее дорогостоящими инструментальными методами, хотя их результат во многом зависит от квалификации специалиста, который проводит исследование.

Уровень смертности при РПХ с поражением сердечно-сосудистой системы достигает 52,6% [25]; это отклонение от общего прогноза выживаемости при РПХ, которая составляет 91% в течение 10 лет [26]. Многим из этих пациентов с РПХ требуется хирургическое вмешательство в связи с сердечными проявлениями, однако его результаты в этой когорте были неудовлетворительными. Послеоперационные осложнения при замене клапана и корня аорты

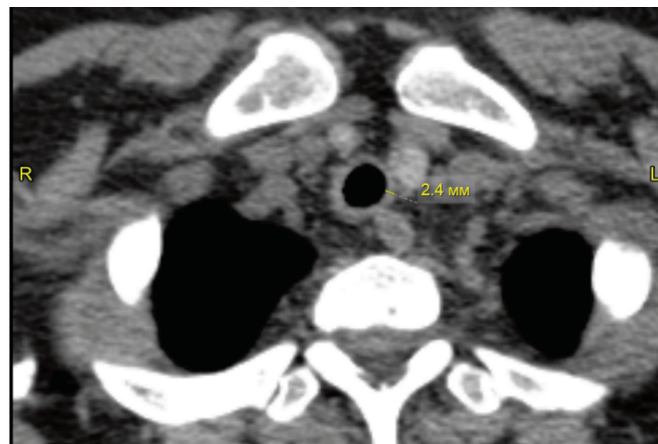
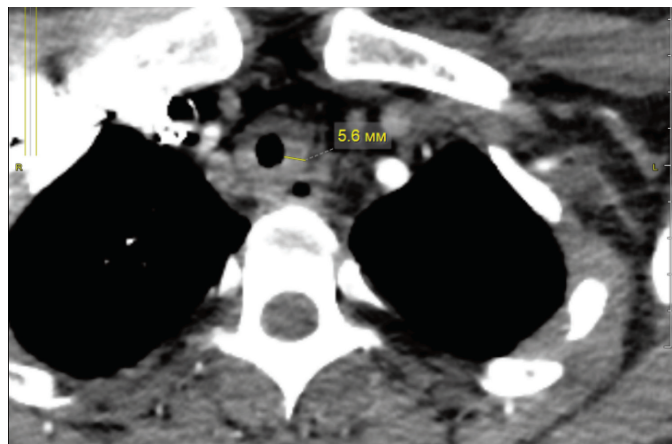


Рис. 6. Уменьшение толщины стенки трахеи после проведенной терапии (динамика по данным компьютерной томографии через 12 месяцев)

включают паравентиляцию негерметичность и расхождение протезов, связанные с рыхлостью тканей в результате воспалительного процесса. Частота таких изменений составляет до 24% [23].

Из-за недостаточного объема накопленных данных в настоящее время нет четкого представления об алгоритме терапии пациентов с РПХ и вовлечением аорты. По результатам анализа малых когорт и отдельных клинических случаев известно о меньшей летальности среди пациентов, которым проводилась терапия ЦФ (1,5% против 24% без ЦФ; $p=0,04$) [21]. В отдельных случаях с переменным успехом применялись генно-инженерные биологические препараты: ингибиторы фактора некроза опухоли α (адалimumаб, голимумаб, инфликсимаб), ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 1 (анакинра), ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб) и анти-В-клеточная терапия ритуксимабом [21]. Однако пока недостаточно информации для того, чтобы делать выводы о преимуществах конкретных препаратов перед остальными.

В представленном клиническом наблюдении с учетом недостаточного эффекта от применения ранее высоких доз ГК было принято решение об индукционной терапии ЦФ и ГК, что привело к положительному клиническому эффекту и снижению показателей воспаления. Для поддержания достигнутого эффекта пациентке назначен метотрексат и инициирована терапия ритуксимабом, который вводился 1 раз в 6 месяцев. Последовательное проведение терапии иммуносупрессантами позволило стабилизировать состояние, купировать хондрит и снизить дозу ГК. При этом переносимость была удовлетворительной, у пациентки не наблюдалось нежелательных реакций.

Заключение

На основании представленного клинического наблюдения и данных литературы можно сделать вывод о том,

что для диагностики поражения аорты и брахиоцефальных артерий у пациентов с РПХ целесообразно проведение КТ-ангиографии. Применение индукционной терапии ЦФ в сочетании с ГК и поддерживающей терапии метотрексатом и ритуксимабом является эффективным способом достижения контроля активности заболевания и позволяет снизить дозу ГК.

Работа выполнена за счет средств бюджетного финансирования государственного задания по теме «Изучение иммунопатологии и подходы терапии при системных ревматических заболеваниях» (номер государственного задания № 125020501434-1).

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.

Авторы выражают благодарность Сайфуллиной Фариде Равилене за помощь в уточнении офтальмологической патологии.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Дибров Д.А., Решетняк Т.М.

Интерпретация результатов: Дибров Д.А., Демидова Н.В., Алексеева А.В., Бланк Л.М.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Дибров Д.А.

Критический обзор и редактирование: Решетняк Т.М.

Общее руководство: Решетняк Т.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lekpa FK, Chevalier X. Refractory relapsing polychondritis: Challenges and solutions. *Open Access Rheumatol*. 2018;10:1-11. doi: 10.2147/OARRR.S142892
- Borgia F, Giuffrida R, Guarnieri F, Cannavo SP. Relapsing polychondritis: An updated review. *Biomedicines*. 2018;6(3):84. doi: 10.3390/biomedicines6030084
- Денисов ЛН, Виноградова ИБ, Бахтина ЛА. Рецидивирующий полихондрит: обзор литературы и описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2023;17(1):83-88. [Denisov LN, Vinogradova IB, Bakhtina LA. Recurrent polychondritis: A review of the literature and a clinical case description. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):83-88 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-83-88
- Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. *Autoimmun Rev*. 2010;9(8):540-546. doi: 10.1016/j.autrev.2010.02.016
- Shimizu J, Oka H, Yamano Y, Yudo K, Suzuki N. Cardiac involvement in relapsing polychondritis in Japan. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(3):583-584. doi: 10.1093/rheumatology/kev320
- D'Cruz DP, Ferrada MA. Relapsing polychondritis and large-vessel vasculitis. *J Rheumatol*. 2020;47(12):1732-1733. doi: 10.3899/jrheum.200083
- Frances C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80(3):173-179. doi: 10.1097/00005792-200105000-00003
- Mertz P, Sparks J, Kobrin D, Ogonnaya SA, Sevim A, Michet C, et al. Relapsing polychondritis: Best practice & clinical rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023;37(1):101867. doi: 10.1016/j.berh.2023.101867
- Lang B, Rothenfusser A, Lanchbury JS, Rauh G, Breedveld FC, Urlacher A, et al. Susceptibility to relapsing polychondritis is associated with HLA-DR4. *Arthritis Rheum*. 1993;36(5):660-664. doi: 10.1002/art.1780360513
- Zeuner M, Straub RH, Rauh G, Albert ED, Scholmerich J, Lang B. Relapsing polychondritis: Clinical and immunogenetic analysis of 62 patients. *J Rheumatol*. 1997;24(1):96-101.
- Terao C, Yoshifuji H, Yamano Y, Kojima H, Yurugi K, Miura Y, et al. Genotyping of relapsing polychondritis identified novel susceptibility HLA alleles and distinct genetic characteristics from other rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(9):1686-1692. doi: 10.1093/rheumatology/kew233
- Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, Ombrello AK, Collins JC, Pei W, et al. Somatic Mutations in *UBA1* and severe adult-onset autoinflammatory disease. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834
- Чальцев БД, Торгашина АВ, Лила АМ, Маркова ТВ, Куцев СИ, Рыжкова ОП, и др. Синдром VEXAS: на рубеже смены представлений об известных заболеваниях. *Современная ревматология*. 2023;17(6):92-101. [Chaltsev BD, Torgashina AV, Lila AM, Markova TV, Kutsev SI, Ryzhkova OP, et al. VEXAS syndrome: On the threshold of changing perceptions of known diseases. *Modern Rheumatology Journal*.

- 2023;17(6):92-101 (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2023-6-92-101
14. Shimizu J, Murayama MA, Mizukami Y, Arimitsu N, Takai K, Miyabe Y. Innate immune responses in Behcet disease and relapsing polychondritis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1055753. doi: 10.3389/fmed.2023.1055753
 15. Liu Y, Li X, Cheng L, Zhan H, Huang Y, Li H, et al. Progress and challenges in the use of blood biomarkers in relapsing polychondritis. *Clin Exp Immunol*. 2023;212(3):199-211. doi: 10.1093/cei/uxad014
 16. Kent PD, Michet CJ Jr, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16(1):56-61. doi: 10.1097/00002281-200401000-00011
 17. Hazra N, Dregan A, Charlton J, Gulliford MC, D'Cruz DP. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: A population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2181-2187. doi: 10.1093/rheumatology/kev240
 18. Horváth A, Páll N, Molnár K, Kovács T, Surján G, Vicsek T, et al. A nationwide study of the epidemiology of relapsing polychondritis. *Clin Epidemiol*. 2016;8:211-230. doi: 10.2147/CLEP.S91439
 19. Mathew SD, Battafarano DF, Morris MJ. Relapsing polychondritis in the Department of Defense population and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):70-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.12.007
 20. Le Besnerais M, Arnaud L, Boutémy J, Bienvenu B, Lévesque H, Amoura Z, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):345-351. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.009
 21. Erdogan M, Esatoglu SN, Hatemi G, Hamuryudan V. Aortic involvement in relapsing polychondritis: Case-based review. *Rheumatol Int*. 2021;41(4):827-837. doi: 10.1007/s00296-019-04468-5
 22. Luo Y, Bolek EC, Quinn KA, Wells K, Rose E, Sikora K, et al. A prospective observational cohort study and systematic review of 40 patients with mouth and genital ulcers with inflamed cartilage (MAGIC) syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151924. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.10.007
 23. Stein JD, Lee P, Kuriya B, Tenenbaum J, Daniel LB, Butany J, et al. Critical coronary artery stenosis and aortitis in a patient with relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 2008;35(9):1898-900
 24. Vaidyanathan RK, Byalal JR, Sundaramoorthi T, Sankar NM, Thomas JM, Meenakshi NA, et al. Rapidly progressive coronary ostial stenosis after aortic valve replacement in relapsing polychondritis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(6):1395-1396. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.032
 25. Dormoy L, Belin A, Labombarda F. Heart transplantation as last resort treatment for relapsing polychondritis with severe cardiac involvement. *Prog Transplant*. 2017;27(3):321-323. doi: 10.1177/1526924817715464
 26. Puechal X, Terrier B, Mouthon L, Costedoat-Chalumeau N, Guillemin L, Le Jeune C. Relapsing polychondritis. *Joint Bone Spine*. 2014;81(2):118-124. doi: 10.1016/j.jbspin.2014.01.001

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

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

Демидова Н.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3065-4235>

Алексеева А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-6649>

Бланк Л.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4503-7750>

Метотрексатная остеопатия при ревматоидном артрите: случай из клинической практики

М.В. Козырева, А.В. Сухинина, Д.М. Кудинский, А.Ю. Феклистов, Т.А. Короткова, Н.В. Торопцова

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: Козырева Мария Витальевна, doginya@yandex.ru
Contacts: Maria Kozyreva, doginya@yandex.ru

Поступила 09.10.2025
Принята 11.03.2026

Метотрексат (МТ) — один из наиболее применяемых при лечении ревматических заболеваний (РЗ) базисных противовоспалительных препаратов. Сегодня он назначается ревматологическим пациентам в дозах, не превышающих 25 мг в неделю. В ходе использования в клинической практике появились данные о возможном побочном действии МТ на костную ткань — связанной с его длительным приемом остеопатии, которая при РЗ встречается редко и характеризуется наличием трех признаков: боли в костях нижних конечностей при нагрузке, атравматичных переломах, локализующихся в различных костях нижних конечностей, и остеопороза, выявляемого при рентгенографии костей.

В статье приводится описание случая остеопатии на фоне длительного лечения МТ у пациентки в постменопаузе с РА и остеопорозом, у которой возникли множественные атравматичные стрессовые переломы в дистальных отделах бедренных, проксимальных и большеберцовых костей, а также в таранной кости левой стопы.

Ключевые слова: метотрексат, метотрексатная остеопатия, остеопороз, ревматоидный артрит, стресс-переломы
Для цитирования: Козырева МВ, Сухинина АВ, Кудинский ДМ, Феклистов АЮ, Короткова ТА, Торопцова НВ. Метотрексатная остеопатия при ревматоидном артрите: случай из клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):208–213.

METHOTREXATE OSTEOPATHY IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Maria V. Kozyreva, Anastasiia V. Sukhinina, Danil M. Kudinsky, Alexey Yu. Feklistov, Tatiana A. Korotkova, Natalia V. Toroptsova

Methotrexate (MTX) is one of the most widely used medication as a basic anti-inflammatory therapy in the treatment of rheumatic diseases (RD). It is prescribed to rheumatological patients in doses not exceeding 25 mg per week. As it was used in clinical practice, data appeared on a possible side effect on bone tissue — osteopathy associated with its long-term use, which is rare in patients with RD. Methotrexate osteopathy is characterized by the presence of three signs: bone pain in weight-bearing limbs; atraumatic fractures localized in various bones of the lower extremities; the presence of osteoporosis on the X-ray image.

The article describes a case of osteopathy after long-term treatment with MTX in a postmenopausal patient with RA and osteoporosis who had multiple atraumatic stress fractures of both distal femurs, proximal and distal part of both tibias, as well as the talus of the left foot.

Key words: methotrexate, methotrexate osteopathy, osteoporosis, rheumatoid arthritis, stress fractures

For citation: Kozyreva MV, Sukhinina AV, Kudinsky DM, Feklistov AY, Korotkova TA, Toroptsova NV. Methotrexate osteopathy in rheumatoid arthritis: A case from clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):208–213 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-208-213

Введение

Метотрексат (МТ) в низких дозах (≤ 25 мг в неделю) широко используется как базисный противовоспалительный препарат первой линии для лечения ревматоидного артрита (РА) и других ревматических заболеваний (РЗ). Побочное действие препарата может стать причиной гепатотоксичности, пневмонита и угнетения кроветворения. У отдельных пациентов МТ может нарушать метаболизм костей, что приводит к возникновению атравматических стрессовых переломов (СП).

Впервые «остеопоротические переломы» и «тяжелый остеопороз (ОП) с сопутствующими переломами» были описаны А.Н. Ragab и соавт. [1] в 1970 г. у детей, получавших высокие дозы МТ при остром лейкозе. Связанная с МТ костная патология характеризовалась триадой признаков, включая боль при нагрузке, наличие ОП

и атипичного СП по данным рентгенографии. В последующем аналогичные осложнения терапии МТ у детей были описаны и другими авторами [2].

В 1983 г. был опубликован отчет об остеопатиях с переломами на фоне лечения МТ (МТ-остеопатия) у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) [3]. Позднее был представлен целый ряд случаев СП у пациентов, лечившихся низкими дозами МТ при РЗ, таких как РА [4], ПсА [5], системная склеродермия [6], ювенильный идиопатический артрит [7], системная красная волчанка [8], ревматическая полимиалгия и анкилозирующий спондилит [9].

Патогенез и клинические особенности МТ-остеопатии при РЗ пока не ясны. Нежелательное действие МТ связывают с нарушением функции остеобластов [10] и наблюдавшейся *in vitro* выработкой

провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1 и ИЛ-6 [11]. Кроме того, в исследованиях на животных, в частности у крыс, получавших МТ, были зарегистрированы нарушения механических свойств костей [12] и повышенный остеокластогенез, приводящий к резорбции костной ткани [13]. Интересно, что СП возникали даже при использовании низких и умеренных доз МТ, что предполагает идиопатическую лекарственную реакцию, а не дозозависимую токсичность [14].

Картина МТ-остеопатии при РЗ включает в себя: 1) боль в нижних конечностях при нагрузке, которая может имитировать обострение артрита; 2) возникновение атравматичных переломов в таких областях,



Рис. 1. Наиболее частая локализация стрессовых переломов при остеопатии, развивающейся на фоне лечения метотрексатом

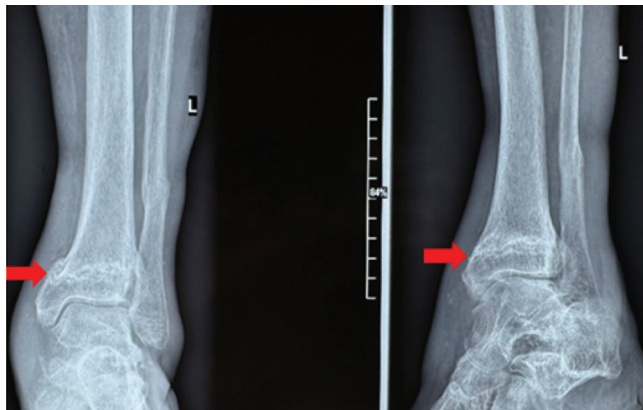


Рис. 2. Рентгенография левого голеностопного сустава в двух проекциях: в области дистального метафиза большеберцовой кости визуализируются участки линейного остеосклероза, расположенные параллельно бывшей ростковой зоне (красные стрелки); отмечается повышение рентгенопрозрачности костной ткани; перелом с незначительным смещением костных фрагментов дистальной трети диафиза малоберцовой кости (тип C по Weber) и признаками формирования костной мозоли

как дистальный и проксимальный отделы большеберцовой кости, дистальный отдел бедренной кости и кости стоп; 3) наличие типичных признаков СП на рентгенограммах в виде полосовидных и/или извилистых линий вдоль зон роста [9, 15].

В систематическом обзоре случаев МТ-остеопатии у пациентов с РЗ, среди которых больные с РА составляли 72,5%, N. Ruffe и соавт. [16] показали, что наиболее часто переломы у описанных 80 пациентов происходили в дистальном и проксимальном отделах большеберцовой кости (51,3% и 27,5% соответственно), пяточной кости (до 35,0%), реже — в таранных костях (17,5%), костях плюсны (13,8%), дистальном отделе бедренной кости (10%) и в кубовидной кости стопы (8,8%) (рис. 1).

В настоящее время МТ-остеопатию рассматривают как самостоятельное заболевание, а не как проявление ОП, хотя у пациентов с РЗ она может сочетаться с ОП.

Цель представления данного клинического случая — информирование врачей-ревматологов о диагностике, течении и возможных вариантах ведения пациента с остеопатией, развивающейся на фоне лечения метотрексатом.

Описание клинического случая

Пациентка С., 79 лет, с 1994 г. страдает серонегативным РА. В период с 2007 по 2014 г. в качестве базисного противовоспалительного препарата получала сульфасалазин (СС) в дозе 2 г/сут. С 2014 г. СС заменен на МТ, который пациентка принимала перорально по 10 мг в неделю. Неоднократно проводилась локальная инъекционная терапия глюкокортикоидами (ГК).

В 2017 г. впервые пациентка отметила появление боли в спине; при инструментальном исследовании выявлен компрессионный перелом Th₁₂ неизвестной давности; антиостеопоротическая терапия не была назначена. В 2019 г. при денситометрическом исследовании диагностирован ОП и начата терапия алендронатом 70 мг в неделю, которая проводилась в течение 5 лет; с 2024 г. пациентка получала только препараты кальция и витамина D.

В декабре 2021 г. произошел травматический (упала в трамвае при резком торможении) перелом правой локтевой кости, в связи с чем в 2022 г. выполнено тотальное эндопротезирование, а в 2023 г. — ревизионное эндопротезирование правого локтевого сустава. В этом же году появилась боль в левом голеностопном суставе без видимой травмы; при рентгенографии диагностирован перелом дистального отдела левой большеберцовой кости (рис. 2), наложена гипсовая повязка. Далее в течение года пациентка неоднократно обращалась к врачу-ревматологу в связи с болью и припухлостью голеностопного сустава, болью и ограничением движений в правом коленном суставе, что было расценено как обострение артрита, и с августа 2023 г. доза МТ увеличена до 15 мг в неделю.

В октябре 2024 г. проведен остеосинтез подтаранного сустава слева в связи с диагностированным переломом таранной кости. В процессе реабилитации на этапе отмены костылей появилась боль в левом, а затем и в правом коленном суставе. Осмотрена врачом-травматологом, который рекомендовал прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ходьбу с дополнительной опорой на костыли, проведение рентгенологического обследования коленных суставов. В апреле 2025 г. при рентгенографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) коленных суставов заподозрены

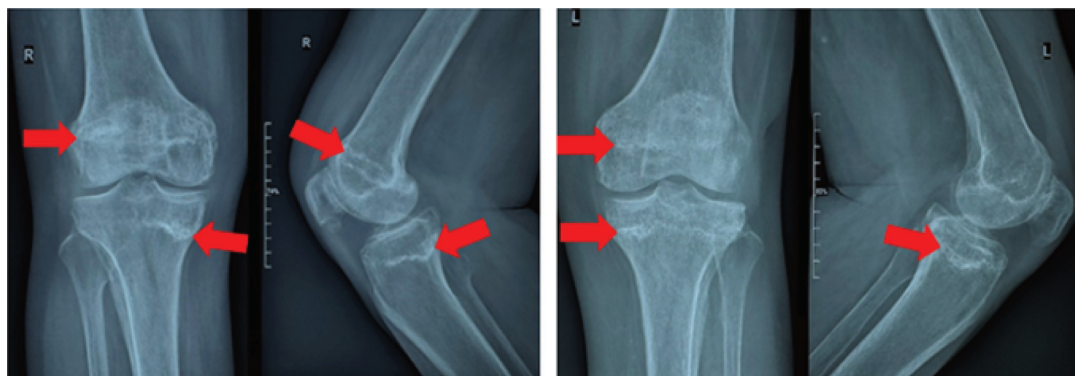


Рис. 3. Рентгенография коленных суставов в прямой и боковой проекциях: неполный перелом от края латерального мыщелка до середины медиального мыщелка правой бедренной кости и от края медиального мыщелка до середины латерального мыщелка левой бедренной кости; неполный перелом в области заднего отдела медиального мыщелка правой большеберцовой кости и полный перелом проксимального метафиза левой большеберцовой кости в виде участков линейного остеосклероза, расположенных параллельно бывшим ростковым зонам (красные стрелки); повышение рентгенопрозрачности костной ткани

СП проксимальных метафизов внутренних мыщелков обеих большеберцовых костей и дистальных метафизов бедренных костей. Кроме того, выявлен перелом дистальной трети диафиза левой малоберцовой кости.

В мае 2025 г. пациентка обратилась в Центр профилактики остеопороза Минздрава России при ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой для решения вопроса о возобновлении терапии ОП в связи с множественными атравматичными переломами и болью в костях нижних конечностей.

В анамнезе у больной С. отмечены гипертоническая болезнь и постоянная форма мерцательной аритмии, по поводу которых получает метапролол, телмисартан, амлодипин, аторвастатин, апиксабан.

При осмотре выявлены болезненность и припухлость в области правого таранно-пяточного и правого голеностопного суставов, болезненность при пальпации левого коленного сустава, узлы Гебердена, ульнарная девиация и амиотрофия кистей, контрактура и деформация с ограничением объема движений в правом локтевом

суставе, вальгусная деформация I пальцев обеих стоп, молоткообразная деформация II пальца правой стопы; усилен грудной кифоз. В позе Ромберга устойчива. Оценка боли пациенткой по визуальной аналоговой шкале составила в покое 0 мм, при движении — 80 мм. Определен высокий риск падений (8 баллов) по «Шкале самооценки риска падений». Суточное потребление кальция за последнюю неделю составило 719,3 мг.

По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии поясничного отдела позвоночника, выполненной на аппарате Lunar Prodigy Advance (GE, США) в феврале 2025 г., Т-критерий $L_1-L_4 = -1,2$ СО (стандартного отклонения), шейки бедра слева $= -1,7$ СО, левого бедра в целом $= -1,9$ СО. Риск основных остеопоротических переломов по FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) составил 18%, перелома бедра — 3,5%.

Рентгеновские снимки левого голеностопного сустава (рис. 2), коленных суставов (рис. 3) и томограммы, полученные при МРТ коленных суставов (рис. 4), были

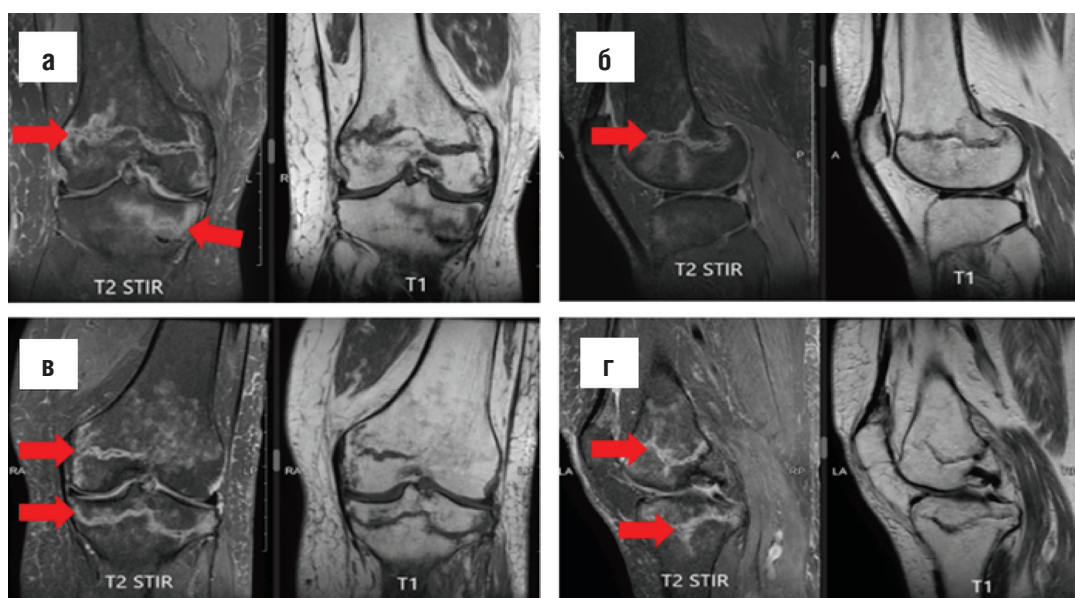


Рис. 4. Магнитно-резонансные томограммы правого (а, б) и левого (в, г) коленного сустава (коронарная и сагиттальная плоскости, режимы T2 STIR и T1): полосовидные или извилистые участки измененного магнитно-резонансного сигнала, расположенные параллельно бывшим ростковым зонам (те же зоны, что и на рентгенограммах; красные стрелки)

пересмотрены в отделении рентгенологии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Выявленные изменения были характерны для СП при МТ-остеопатии: типичного вида неполные и полные полосовидные и/или извилистые линии вдоль зоны роста, расположенные в метафизах дистального или проксимального отделов большеберцовых костей, дистальных отделов бедренных костей. На рентгенограммах правого голеностопного сустава в двух проекциях признаков перелома не выявлено.

МТ был отменен. Для дополнительного обследования, подбора базисной терапии основного заболевания и решения вопроса об антиостеопоротическом лечении пациентка С. была госпитализирована в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, индекс массы тела — 29,74 кг/м², артериальное давление 120/75 мм рт. ст., число сердечных сокращений 78 уд/мин, число дыхательных движений 17/мин; дыхание везикулярное, хрипов нет; живот мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены; симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Костно-суставная система описана выше, оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) 2,8. В анализах крови: лейкоциты $4,2 \times 10^9$ /л, эритроциты $3,87 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты 163×10^9 /л, гемоглобин 122 г/л, скорость оседания эритроцитов 6 мм/ч, С-реактивный белок 3,8 мг/л, ревматоидный фактор и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) не обнаружены; аланинаминотрансфераза 15,5 Ед/л; аспартатаминотрансфераза 17,4 Ед/л; креатинин 110,4 мкмоль/л; щелочная фосфатаза 142 Ед/л; 25(ОН)D 24,22 нг/мл; паратиреоидный гормон 36,93 пг/мл; фосфор 1,11 ммоль/л; кальций 2,53 ммоль/л; альбумин 40,7 г/л. Общий анализ мочи без патологических изменений.

Учитывая наличие перелома Th12 в анамнезе, выполнена рентгенография грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях: обнаружены признаки компрессионных переломов тел Th11, Th12 и L2; S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника, усиление грудного кифоза и сглаженность физиологического поясничного лордоза; выраженные дегенеративные изменения поясничного отдела.

На основании проведенного обследования пациентке выставлен диагноз: серонегативный ревматоидный артрит, развернутая клиническая стадия, активность низкая (DAS28=2,8), АЦЦП—, функциональный класс 3 (M06.0). Осложнения: СП проксимальных метафизов большеберцовых и дистальных метафизов бедренных костей на фоне МТ-остеопатии (M84.3). Сопутствующие заболевания: постменопаузальный ОП с патологическими переломами (компрессионные переломы тел Th11, Th12 и L2, дистальной трети диафиза левой малоберцовой кости) (M80.0).

Пациентка осмотрена врачом-офтальмологом: выявлены признаки начальной старческой катаракты, пресбиопия.

В связи с низкой активностью РА в качестве базисной терапии назначен гидроксихлорохин 200 мг/сут., противопоказания к его назначению не выявлены.

С учетом множественных переломов позвонков, наличия СП пациентке назначена анаболическая терапия терипаратидом 20 мкг/сут. подкожно, прием препаратов кальция 500–600 мг и колекальцеферол 2000 МЕ/сут.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностики МТ-остеопатии, так как очень часто атравматичные переломы расцениваются врачами как клинические проявления ОП. У нашей пациентки в анамнезе уже был диагностирован ОП с патологическим переломом Th12, и она в течение 5 лет получала антирезорбтивное лечение алендронатом 70 мг/нед., а в течение последнего года — только препараты кальция и витамина D. В работе F.N. von Brackel и соавт. [17] было продемонстрировано, что около половины пациентов с РЗ (71% из которых имели РА) и МТ-остеопатией имели также ОП по данным денситометрии. Также известно, что на фоне длительной терапии ОП антирезорбтивными препаратами могут происходить атипичные переломы, которые также являются СП на фоне длительной вторичной минерализации кости. Однако в отличие от СП, при МТ-остеопатии атипичный перелом бедра возникает в подвертельной области, а в некоторых случаях — в средней трети или в надмышечковой области бедренной кости. При рентгенологическом исследовании отмечается характерная картина: линия перелома возникает в кортикальной кости с латеральной стороны и идет поперечно, хотя может проходить и в косом направлении, распространяясь медиально через всю бедренную кость; при этом перелом начинается с периостального или эндостального утолщения латеральной кортикальной кости на стороне перелома в виде клюва [18, 19]. Хотя пациентка С. получала бисфосфонаты в течение 5 лет, локализация и характер ее переломов не соответствуют критериям атипичного перелома.

В систематическом обзоре, включавшем 32 работы с описанием 80 случаев МТ-остеопатии у пациентов с РЗ, было показано, что данное заболевание развивалось преимущественно у женщин (83%), большинство из которых страдали РА (72,5%). Их возраст составлял в среднем 65,4 года, длительность РЗ — 14,8 года, медиана продолжительности лечения до СП — 6 лет (от 0,25 до 29 лет), а доза МТ варьировала от 5 до 25 мг в неделю. Среди описанных больных почти 50% не получали ГК [16]. Нашей пациентке на момент первого СП было 77 лет, длительность лечения МТ составила 9 лет, при этом она никогда не принимала ГК перорально. В последующем у нее возникли еще несколько атравматичных переломов костей нижних конечностей.

Сравнение пациентов с МТ-остеопатией и ОП показало, что эти две патологии различаются в первую очередь по локализации переломов: у пациентов с МТ-остеопатией переломы возникали преимущественно в области суставов нижних конечностей, которые постоянно несут нагрузку, а при ОП они наиболее часто выявлялись в позвоночнике и верхних конечностях [17].

T. Rolvien и соавт. [9] охарактеризовали МТ-остеопатию, описав патогномоничный для нее тип СП с характерной рентгенологической картиной, включающей неполный или полный переломы в виде полосовидных или извилистых линий («меандры») вдоль пластин роста кости, которые диагностировались у 34 пациентов с жалобами на боль в нижних конечностях при нагрузке в отсутствие предшествующей травмы, получавших от 15 до 25 мг МТ еженедельно. У нашей пациентки переломы также локализовались в нагруженных костях нижних конечностей, при этом рентгенологическая и МРТ-картина

соответствовала описаниям МТ-остеопатии в медицинской литературе, посвященной этой проблеме.

МТ-остеопатия, в отличие от ОП, проявляется большей интенсивностью боли, оцененной по визуальной аналоговой шкале, в первую очередь в области нагруженных суставов [17]. У нашей пациентки наличие боли в суставах нижних конечностей и припухлость голеностопного сустава были расценены врачом как обострение артрита, что послужило основанием для увеличения дозы МТ с 10 до 15 мг в неделю, а произошедшие переломы — как проявление ОП.

Отдельные авторы расценивают развитие МТ-остеопатии как идиосинкразическую лекарственную реакцию, поскольку только небольшая часть больных, получавших МТ для лечения РЗ, сталкивалась с этой проблемой [20].

Для предотвращения замедления заживления переломов терапию МТ часто прекращают [1–3, 8, 15–17, 21]. В. Hauser и соавт. [21] проанализировали течение МТ-остеопатии у пациентов с РЗ и низкой или умеренной активностью заболевания по DAS28, получавших препарат внутрь или парентерально в зависимости от продолжения или прекращения лечения МТ. Было показано, что продолжающаяся терапия МТ может приводить к последующим переломам, а у больных, прекративших прием препарата, реже встречались новые переломы ($p < 0,001$). Эти пациенты также чаще сообщали об уменьшении выраженности боли ($p = 0,036$) и демонстрировали лучшую способность переносить нагрузку весом на нижние конечности ($p = 0,03$) в период заживления перелома.

Для лечения стрессовых переломов при МТ-остеопатии рассматривалось применение как антирезорбтивных (бисфосфонаты или деносумаб), так и анаболических средств на фоне приема препаратов кальция и витамина D. Однако сроки их использования ни в одной работе, описывавшей случаи МТ-остеопатии, не уточнялись. В то же время пациенты с сопутствующим ОП получали антирезорбтивные препараты длительно. В систематическом обзоре работ по применению терипаратида для заживления переломов различной локализации, особенно в случаях их несращения, он назначался на период от 4 недель до 24 месяцев [22]. Примечательно, что независимо от выбранного антиостеопоротического препарата уменьшение боли наблюдалось только после прекращения терапии МТ, что подчеркивает ключевую роль этой терапевтической меры. Также было представлено, что у пациентов с МТ-остеопатией наблюдалось более значимое восстановление подвижности при проведении анаболической терапии в сравнении с антирезорбтивным лечением или приемом только препаратов кальция и витамина D ($p < 0,05$) [17]. В работе Т. Rolvien и соавт. [9] показано, что отмена МТ и применение комбинации деносумаба и терипаратида у пациентов с МТ-остеопатией приводили к заживлению переломов и восстановлению подвижности. Несмотря на полученные обнадеживающие результаты, необходимы

дальнейшие исследования, особенно проспективные и рандомизированные, для подтверждения эффективности антиостеопоротических препаратов и определения конкретного алгоритма лечения МТ-остеопатии.

Учитывая характер жалоб, лекарственный анамнез пациентки с РА и ОП (длительная терапия МТ и пятилетний прием алендроната), наличие рентгенологических признаков стрессовых переломов, характерных для МТ-остеопатии и подтвержденных при МРТ, а также множественные переломы позвонков, выявленные при рентгенографии позвоночника, было принято решение об отмене МТ и назначении анаболической терапии терипаратидом 20 мкг/сут. с последующим контролем через 6 месяцев.

Заключение

МТ-остеопатия остается редким осложнением лечения пациентов с РЗ. Рентгенологические признаки могут быть незначительными, для постановки диагноза часто требуется детальная визуализация с помощью МРТ. В настоящее время не определены предикторы, которые могли бы идентифицировать пациентов с высоким риском данного вида остеопатии. Дополнительные факторы поздней диагностики МТ-остеопатии включают как недостаточную осведомленность врачей, так и предположение о том, что атравматичный перелом может быть вызван ОП, который часто сопутствует РЗ. Ограниченные данные по использованию антиостеопоротических препаратов для заживления СП требуют дальнейшего изучения. Однако следует помнить, что польза от применения МТ при РЗ превышает риск возникновения остеопатии с СП.

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 гонорара за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Козырева М.В., Торопцова Н.В.

Интерпретация результатов: Козырева М.В., Сухинина А.В., Кудинский Д.М., Феклистов А.Ю., Короткова Т.А., Торопцова Н.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Козырева М.В.

Критический обзор и редактирование: Торопцова Н.В.

Общее руководство: Торопцова Н.В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer*. 1970;25(3):580–585. doi: 10.1002/1097-0142(197003)25:3<580::aid-cnrcr2820250313>3.0.co;2-m
2. Stanisavljevic S, Babcock AL. Fractures in children treated with methotrexate for leukemia. *Clin Orthop Relat Res*. 1977;(125):139–144.
3. Ansell G, Evans S, Jackson CT, Lewis-Jones S. Cytotoxic drugs for non-neoplastic disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6394):762. doi: 10.1136/bmj.287.6394.762-a
4. Semba CP, Mitchell MJ, Sartoris DJ, Resnick D. Multiple stress fractures in the hindfoot in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989;16(5):671–676.
5. Wijnands M, Burgers A. Stress fracture in long term methotrexate treatment for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(8):736–739. doi: 10.1136/ard.60.8.736
6. Singwe M, Le Gars L, Karneff A, Prier A, Kaplan G. Multiple stress fractures in a scleroderma patient on methotrexate therapy. *Rev Rhum Engl Ed*. 1998;65(7-9):508–510.

7. Rudler M, Pouchot J, Paycha F, Gentelle S, Grasland A, Vince-neux P. Low dose methotrexate osteopathy in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(6):588-589. doi: 10.1136/ard.62.6.588
8. Rolvien T, Creutzfeldt AM, Lohse AW, Amling M. Stress fractures in systemic lupus erythematosus after long-term MT use successfully treated by MT discontinuation and individualized bone-specific therapy. *Lupus*. 2019;28(6):790-793. doi: 10.1177/0961203319841434
9. Rolvien T, Jandl NM, Stürznickel J, Beil FT, Kötter I, Oheim R, et al. Clinical and radiological characterization of patients with immobilizing and progressive stress fractures in methotrexate osteopathy. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(2):219-230. doi: 10.1007/s00223-020-00765-5
10. May KP, Mercill D, McDermott MT, West SG. The effect of methotrexate on mouse bone cells in culture. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):489-494. doi: 10.1002/art.1780390317
11. Olsen NJ, Spurlock CF 3rd, Aune TM. Methotrexate induces production of IL-1 and IL-6 in the monocytic cell line U937. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R17. doi: 10.1186/ar4444
12. Nowińska B, Cegieła U, Folwarczna J, Sliwiński L, Kaczmarczyk-Sedlak I, Pytlík M, et al. Effects of raloxifene on development of the methotrexate-induced changes in bone mechanical properties of male rats. *Pharmacol Rep*. 2007;59(3):359-364.
13. King TJ, Georgiou KR, Cool JC, Scherer MA, Ang ES, Foster BK, et al. Methotrexate chemotherapy promotes osteoclast formation in the long bone of rats via increased pro-inflammatory cytokines and enhanced NF- κ B activation. *Am J Pathol*. 2012;181(1):121-129. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.037
14. Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerk JM. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med*. 2001;26(5):389-391. doi: 10.1097/00003072-200105000-00002
15. Robin F, Cadiou S, Albert JD, Bart G, Coiffier G, Guggenbuhl P. Methotrexate osteopathy: Five cases and systematic literature review. *Osteoporos Int*. 2021;32(2):225-232. doi: 10.1007/s00198-020-05664-x
16. Ruffer N, Krusche M, Beil FT, Amling M, Kötter I, Rolvien T. Clinical features of methotrexate osteopathy in rheumatic musculoskeletal disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2022;52:151952. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151952
17. von Brackel FN, Grambeck J, Barvencik F, Amling M, Oheim R. MT osteopathy versus osteoporosis including response to treatment data — A retrospective single center study including 172 patients. *Calcif Tissue Int*. 2024;115(5):599-610. doi: 10.1007/s00223-024-01290-5
18. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Bone. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. 2010;47(2):169-180. doi: 10.1016/j.bone.2010.05.019
19. Anderson PA, Kates SL, Watts NB. Update on atypical femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am*. 2024;106(19):1819-1828. doi: 10.2106/JBJS.23.01439
20. Carbone L, Vasan S, Elam R, Gupta S, Tolaymat O, Crandall C, et al. The association of methotrexate, sulfasalazine, and hydroxy-chloroquine use with fracture in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: Findings from the Women's Health Initiative. *JBM Plus*. 2020;4(10):e10393. doi: 10.1002/jbm4.10393
21. Hauser B, Merriman A, Foley J, Golla J, McRorie E, Ralston SH. Methotrexate continuation increases fracture risk in patients who sustained lower limb insufficiency fractures. *Ann Rheum Dis*. 2025;84(4):554-561. doi: 10.1016/j.ard.2025.01.047
22. Puvvada CS, Soomro FH, Osman HA, Haridi M, Gonzalez NA, Dayo SM, et al. Efficacy and safety of teriparatide in improving fracture healing and callus formation: A systematic review. *Cureus*. 2023;15(4):e37478. doi: 10.7759/cureus.37478

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

Сухинина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1505-7563>

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

Феклистов А.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7661-3124>

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

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

История болезни Фриды Кало: от посттравматической фибромиалгии до антифосфолипидного синдрома

А.В. Сантимов

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России
194100, Российская Федерация,
Санкт-Петербург,
Литовская ул., 2

Saint Petersburg
State Pediatric
Medical University
194100, Russian
Federation, Saint
Petersburg,
Litovskaya str., 2

Контакты: Сантимов
Андрей Вячеславович,
a.santimoff@gmail.com
Contacts:
Andrei Santimov,
a.santimoff@gmail.com

Поступила 09.01.2026
Принята 11.03.2026

Несмотря на частое упоминание знаменитой мексиканской художницы Фриды Кало в российских научных публикациях, лишь единичные русскоязычные статьи касаются истории ее болезни, причем исключительно тех аспектов, которые указывают на высокую вероятность наличия у Фриды Кало фибромиалгии, развившейся после получения в тяжелой аварии множественных травматических повреждений. При этом история болезни Фриды Кало выходит далеко за пределы посттравматической фибромиалгии и представляет особый интерес с учетом того, что практически все ее аспекты нашли отражение в многочисленных автопортретах великой художницы. В статье представлен взгляд врача-ревматолога на известные факты и гипотезы из жизни и творчества Фриды Кало, указывающие на высокую вероятность наличия в ее анамнезе не только фибромиалгии, но и антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: Фрида Кало, фибромиалгия, антифосфолипидный синдром

Для цитирования: Сантимов А.В. История болезни Фриды Кало: от посттравматической фибромиалгии до антифосфолипидного синдрома. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):214–218.

FRIDA KAHLO'S MEDICAL HISTORY: FROM POSTTRAUMATIC FIBROMYALGIA TO ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Andrei V. Santimov

Despite the frequent mention of the famous Mexican artist Frida Kahlo in Russian scientific publications, only a few Russian-language articles relate to her medical history, and only those aspects that indicate a high probability of Frida Kahlo having fibromyalgia, which developed after receiving multiple traumatic injuries in a serious accident. At the same time, Frida Kahlo's medical history goes far beyond post-traumatic fibromyalgia, and is of particular interest, given that almost all of its aspects are reflected in the numerous self-portraits of the great artist. The article presents the view of a rheumatologist on facts and hypotheses known from the life and work of Frida Kahlo, indicating a high probability of having not only fibromyalgia, but also antiphospholipid syndrome in her anamnesis.

Key words: Frida Kahlo, fibromyalgia, antiphospholipid syndrome

For citation: Santimov AV. Frida Kahlo's medical history: From posttraumatic fibromyalgia to antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):214–218 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2026-214-218

Введение

Как отметили D. Lomas и R. Howell [1], впервые опубликовавшие в научном медицинском журнале статью, полностью посвященную великой мексиканской художнице Фриде Кало (1907–1954), ее история болезни — сплошная череда несчастий. Болезнь и творчество Фриды Кало привлекали и продолжают привлекать внимание врачей самых разных специальностей, особенно с учетом того, что практически все ее трагические факты нашли отражение не только в воспоминаниях современников и дневнике Фриды Кало, но и в ее картинах. В базе данных PubMed на 6 января 2026 г. по запросу «Frida Kahlo» было обнаружено 44 статьи, опубликованные с 1989 по 2025 г., а по данным научной электронной библиотеки eLibrary, на 6 января 2026 г. имя Фриды Кало упоминается в 278 русскоязычных научных статьях. Однако почти все русскоязычные публикации были посвящены анализу творчества Фриды Кало, а ее истории болезни практически не касались, за исключением единичных работ [2, 3], в которых речь шла только

об аспектах биографии и творчества Фриды Кало, указывающих на высокую вероятность наличия фибромиалгии (ФМ) в ее анамнезе, причем предельно кратко, исключительно для яркой иллюстрации и привлечения внимания медицинского сообщества к проблеме ФМ, которой и были посвящены указанные работы. Между тем история болезни Фриды Кало выходит далеко за пределы ФМ и представляет особый интерес для врачей-ревматологов с учетом того, что в ней имеются факты, указывающие на высокую вероятность наличия у Фриды Кало не только посттравматической ФМ, но и антифосфолипидного синдрома (АФС).

Ранний анамнез

Магдалена Кармен Фрида Кало Кальдерон родилась в пригороде Мехико 6 июля 1907 г. Ее отец был немецким иммигрантом, а мать — мексиканской индианкой. Мать Фриды Кало была практически недоступна для нее, когда она была ребенком, казалась довольно театральной и сама нуждалась в заботе. Мать Фриды страдала от псевдосудорог,

которые были копиями настоящих эпилептических припадков ее мужа. Она не кормила Фриду грудью — в этом аспекте мать заменила Фриде кормилица-индианка, а уже через 11 месяцев родилась младшая сестра Фриды Кало, так что ухаживали за Фридой главным образом ее старшие сестры [4]. За любовью и признанием Фрида Кало обратилась к своему отцу, с юности страдавшему эпилепсией, которого описывали как stoического, гордого, депрессивно-го и привередливого человека с правильными привычками и интеллектуальными занятиями — от ежедневного прослушивания классической музыки, чтения книг из своей большой библиотеки и рисования до проведения многих часов за тщательной маркировкой и упорядочиванием своих фотографических работ [4, 5]. Отец явно предпочитал Фриду всем остальным своим дочерям, они активно поддерживали друг друга в наиболее тяжелые моменты, связанные с их заболеваниями, и именно при поддержке отца Фрида Кало впервые занялась живописью, открыв новую область для выражения своих эмоций и таланта [5]. В возрасте 6 лет Фрида Кало заболела полиомиелитом и впоследствии вспоминала, что в то время «испытывала ужасную боль в правой ноге» [6]. Ее выздоровление было длительным, и ей пришлось провести в постели 9 месяцев [7]. У Фриды остались характерные последствия болезни: слабость и атрофия мышц, в ее медицинской карте было указано, что правая нога развивалась неправильно по сравнению с неповрежденной. То, что полиомиелит был единственной причиной деформации ног Фриды Кало, вызывает сомнения. Более вероятно, что полиомиелит только усугубил уже существующий небольшой врожденный дефект ноги, который становился все более заметным по мере взросления Фриды [8, 9]. Кроме того, уже после трагической аварии у Фриды Кало была выявлена врожденная аномалия позвоночника — *spina bifida*, на которую обратил внимание ее врач и близкий друг известный американский торакальный хирург Лео Элоэссер, который описал эту находку так: «Рентген показал расщепление позвоночника, снижение чувствительности в нижней части ее тела было характерно для этого заболевания. Ее инвалидизация росла, и различные операции на правой ступне и голени усугубили ситуацию. Чтобы скрыть расстройство, она носила длинные накрахмаленные мексиканские рубашки» [9–11].

Посттравматическая фибромиалгия

17 сентября 1925 г. Фрида Кало ехала в автобусе, в который врезался трамвай. В результате аварии у Фриды было вывихнуто плечо, сломаны ключица, 2 ребра, 3 поясничных позвонка, правая нога была сломана в одиннадцати местах, правая ступня была вывихнута и раздроблена, таз сломан в трех местах и пронзен отломанным трамвайным поручнем [6]. Несмотря на смещение нескольких позвонков (позже зафиксированное рентгенографически), спинной мозг, по-видимому, не был поврежден, и никаких серьезных повреждений периферических нервов обнаружено не было. После того, как поначалу казалось, что она полностью выздоровела, Кало начала страдать от частых болей в позвоночнике и правой ноге. Она также чувствовала постоянную усталость [8, 9]. За свою жизнь она перенесла 32 операции и более 30 ортопедических корсетирований, которые не приносили облегчения [6]. V. Budrys [8, 9] приводит убедительные аргументы в пользу нейропатического характера боли

у Фриды Кало, подчеркивая, что многочисленные операции, проведенные на стопе, голени и позвоночнике, несомненно, усугубили ее нейропатическую боль, которая в последние годы жизни стала чрезвычайно сильной и разрушительной, и обсуждает вероятность наличия у нее комплексного регионарного болевого синдрома. O. Arslantas и соавт. [10] высказали предположение о том, что переломы поясничных позвонков могли привести к развитию у Кало синдрома конского хвоста с характерными для него сочетанием нейропатической и ноцицептивной боли, функциональными нарушениями и снижением чувствительности в нижней части тела, о наличии которого у Фриды Кало упоминал Лео Элоэссер в приведенной выше цитате. M. Martínez-Lavín и соавт. [12] предположили, что Фрида Кало страдала посттравматической ФМ, что представляется высоковероятным, учитывая ее хроническую распространенную боль, сопровождающуюся сильной усталостью. Наличие ФМ может объяснить и отсутствие какой-либо реакции на различные варианты лечения. Частое возникновение ФМ после физической травмы также хорошо известно [3]. Конечно, поскольку ФМ — это заболевание, не имеющее анатомических последствий, данная гипотеза не может быть доказана или опровергнута. Единственное, что представляется несомненным, так это то, что автопортреты Фриды Кало очень ярко передают «портрет» пациента с ФМ, для которых очень характерны распространенная боль и мучение с эмоциональным подтекстом, который пациенты, страдающие ФМ, часто используют для описания своего заболевания. Сама Фрида Кало описывала свои собственные картины как «самое откровенное выражение себя» [6]. Постоянные страдания и боль наиболее драматично отражены в ее знаменитом автопортрете «Сломанная колонна», написанном в 1944 г., после серии безуспешных операций на позвоночнике. Решительная бесстрашность Фриды на портрете создает почти невыносимое напряжение. Боль становится еще более ощутимой из-за гвоздей, вбитых в ее обнаженное тело. Ее торс рассекает протяженная трещина, наводящая на мысль об очередном хирургическом вмешательстве. Внутри рассеченного торса Фрида изобразила свой сломанный позвоночник, который сама художница и ее врачи ошибочно считали основным источником боли, в виде треснувшей ионической колонны. Два года спустя, в 1946 г., ею были написаны картины «Раненный олень», на которой изображен олень с лицом Фриды и стрелами, пронзающими его вдоль позвоночника и «Дерево надежды, стой прямо», на которой Фрида изобразила себя с двумя глубокими разрезами на спине [6, 8, 10, 12]. F.E. Turkheimer и соавт. [13] в 2022 г. применили цветовой анализ к серии из 43 автопортретов Фриды Кало и выявили очень сильную связь физической боли и эмоционального гнева с цветами низкой длины волны (красным и желтым), что указывает на то, что выражение ее боли, сознательно или нет, достигалось путем увеличения воспринимаемой яркости холста. Дальнейший количественный анализ, в котором использовалась фрактальная размерность, выявил «Сломанную колонну» как портрет с наиболее высокой композиционной сложностью, что соответствует предыдущему признанию критиками этого автопортрета как кульминации ее творчества. Однако не меньше, если не больше, чем от хронической скелетно-мышечной боли, Фрида страдала

от невозможности родить ребенка, перенеся по меньшей мере три медицинских аборта и несколько выкидышей, что также нашло отражение в ее творчестве [6, 13].

Акушерская патология

В 1929 г., в возрасте 22 лет, Фрида Кало вышла замуж за художника Диего Ривера и уже в 1930 г. прервала беременность на третьем месяце, «потому что плод находился в неправильном положении» [6, 14]. В марте 1932 г., после долгих колебаний и взвешивания потенциальных рисков кесарева сечения, Фрида Кало снова забеременела, однако в июле 1932 г. у нее началось кровотечение, и Фрида была доставлена в больницу Генри Форда в Детройте, где они с Риверой жили в том году. У Фриды Кало случился выкидыш, после чего она с головой ушла в живопись, чтобы помочь своему восстановлению. Одной из картин этого периода была «Больница Генри Форда», которая является визуальным символом отчаяния, боли, одиночества и утраты. В культуре, к которой принадлежала Кало, выкидыш был источником позора: вопиющий провал социально обусловленных ожиданий материнства и пародия на созидание, в которой рождение приводит только к смерти и разрушению. Не существует ритуалов, чтобы увековечить потерю, связанную с выкидышем, который, таким образом, остается в частной сфере молчаливой скорби. На картине «Больница Генри Форда» обнаженная Кало лежит на больничной койке в луже крови. Название картины отсылает к медицинскому учреждению, в котором произошла ее трагедия, но кровать перенесена в пустынный пейзаж, чтобы усилить ощущение одиночества и уязвимости. На эту сцену наложен ряд объектов, связанных с выкидышем: некоторые из них прямо указывают на него, в то время как другие более косвенно и субъективно намекают на это событие. Они изображены в большем масштабе и в контрастной схематической форме. На этой картине Кало — несчастная жертва события, над которым она не имеет никакого контроля. Далеко на горизонте, среди пустынного ландшафта, изображен автомобильный завод Форда, где Диего Ривера в то время писал фреску. Понял ли Ривера это наглядное обвинение в его отсутствии рядом с Фридой в такой момент, неизвестно [1, 15]. Написанная также в 1932 г. «Фрида и выкидыш», имеет схожую композицию. Обнаженное тело находится в центре и снова окружено расположенными по оси формами: плод, пуповина, обернутая, как бинт, вокруг поврежденной правой ноги, делящиеся клетки и растущие растения. Взаимоисключающие миры женского продолжения рода и мужского художественного творчества (Кало поднимает палитру художника) воссоединяются в ее теле, которое ассимилируется к циклическим силам природы. Слезы, словно драгоценные камни, скатываются с ее щек, превращаясь в капли дождя, и луна плачет в унисон с Кало, которая больше не остается в полном одиночестве [1]. F. Antelo [16] предположил, что причиной постоянных неудач при беременности, с которыми сталкивалась Фрида Кало, был синдром Ашермана — приобретенное посттравматическое состояние, связанное с рубцеванием эндометрия, возникшее вследствие аварии, когда металлический поручень пронзил тело 18-летней Фриды, серьезно повредив не только ее скелет, но и внутренние органы, включая матку, войдя в левую часть таза и выйдя через левую часть вульвы. G. Kyriakou

и A. Kyriakou [17] в статье, посвященной анализу дерматологических особенностей автопортретов Фриды Кало, отмечают, что, хотя синофриз (знаменитая моновровь) и интенсивный рост волос над верхней губой и на висках могут быть частично объяснены этнической принадлежностью, они также могут объяснять бесплодие Фриды Кало, так как синдром поликистозных яичников является наиболее распространенной причиной гирсутизма, однако также может иметь место множество других состояний, связанных с гиперандрогенией. Гипотеза гиперандрогении у Фриды Кало продолжает обсуждаться и в настоящее время. Так, H. Valdes-Socin [18] в статье, опубликованной в конце декабря 2025 г., анализирует искусство и жизнь Фриды Кало через призму эндокринологии и приходит к выводу, что отличительные черты ее внешности, часто интерпретируемые как признаки избытка андрогенов, могут вместо этого представлять собой утверждение культурной идентичности и эстетической автономии. J. Morales Torres и соавт. [19] в 2022 г. впервые предположили, что привычное невынашивание беременности у Фриды Кало может быть связано с наличием у нее первичного антифосфолипидного синдрома (АФС) с учетом ряда указаний в ее биографии на вероятность наличия тромбозов и однократно зафиксированный положительный тест Вассермана.

Тромбозы

С 1931 г. на правой стопе Фриды Кало появилась небольшая язва, которая постоянно сохранялась и в динамике увеличивалась в размерах, что привело к нескольким операциям на этой стопе, включая ампутацию фаланг и сесамовидных костей и симпатэктомию. В конце концов поскольку развившаяся гангрена существенно осложнила ситуацию, ее правая нога была ампутирована ниже колена в 1953 г. Следует отметить, что Фрида была заядлой курильщицей, что также является фактором риска развития хронических язв и гангрены [6, 7, 19]. Как и во многих других эпизодах своей жизни, Фрида проиллюстрировала данные клинические проявления в своих работах. На картине, известной как «Что я увидела в воде», изображена кровоточащая рана на ее деформированном первом пальце правой ноги, а после ампутации в ее дневнике, который Фрида начала вести еще в 1946 г., появился рисунок ампутированной правой ноги и ступни со знаменитой надписью «Ноги, зачем они мне нужны, если у меня есть крылья, чтобы летать» [6, 19]. В 1954 г., после того как она, вопреки рекомендациям врачей, посетила политическую манифестацию, Фрида Кало заболела пневмонией и умерла 13 июля 1954 г. Свидетельство о смерти называет ее причиной «тромбоэмболию легочной артерии» [6], хотя вскрытие проведено не было.

Лабораторные критерии антифосфолипидного синдрома

В 1931 г. у Фриды Кало был зафиксирован положительный тест Вассермана, который позволил начать лечение неосальварсаном, а затем — переливаниями крови и висмутом, поскольку предполагалось, что сифилис может объяснить некоторые из ее проблем. Однако указания на явные симптомы сифилиса в истории болезни Фриды Кало отсутствуют, а результаты теста Вассермана еще

в нескольких случаях были отрицательными [6], что указывает на вероятность того, что положительный тест Вассермана мог быть связан с наличием у Фриды Кало антител к кардиолипину. Сочетание акушерской патологии, тромбозов и ложноположительного теста Вассермана, несомненно, побудило бы большинство современных ревматологов рассмотреть вероятность наличия у Фриды Кало первичного АФС, актуальная концепция которого возникла только в 1983 г. и, соответственно, не могла быть известна ее лечащим врачам так же, как им не были доступны и современные лабораторные маркеры АФС [19, 20].

Психиатрическая коморбидность

Ассоциация первичного АФС и ФМ хорошо известна [21], равно как и связь ФМ и различных нарушений психического здоровья [22]. D. Knafo [4] высказал предположение, что Фрида Кало страдала нарциссическим расстройством личности, основываясь не только на преобладании в ее творчестве автопортретов, но и на ее необычном, даже навязчивом, отношении к зеркалам, которые в большом количестве были расположены под разными углами от ее кровати (где она проводила большую своего времени), а одно огромное зеркало было обращено к ней с обратной стороны балдахина так, что едва ли можно было повернуться под таким углом, чтобы не встретиться взглядом со своим собственным отражением. D. Knafo отмечает, что автопортреты Фриды Кало позволяли ей не только справляться со своей болью (как физической, так и психической), но и одновременно подпитывали ее нарциссизм, который пострадал вместе с ее телом. Повторное написание своего изображения как будто бы снова и снова доказывало Кало, что она не погибла в результате аварии. И на большинстве автопортретов Фриды Кало, хотя ее тело серьезно повреждено, лицо остается безмятежным и мужественным, служа окончательным доказательством того, что у нее все в порядке, что ее воля и сила характера могут преодолеть ограничения поврежденного тела. На многих автопортретах Фрида изображена дважды, причем обычно на одном из этих изображений она выглядит нормальной и нетронутой, а на другом — сломленной, страдающей, истекающей кровью, плачущей. Фрида Кало впервые занялась живописью именно после трагической аварии и постоянно боролась за то, чтобы чувствовать себя цельной. G.C. Feldman [23] предполагает, что новая идентичность Кало как художницы укрепила ощущение ее самостоятельности, отделенной от разбитого тела, облегчила выражение ее горя и возмущения и послужила связующим звеном с теми, кому она дарила и продавала свои картины. G.C. Feldman подчеркивает, что с точки зрения психоаналитических построений защитный механизм диссоциации, используемый Фридой Кало, тесно связан с навязчивым повторением, ссылаясь на Зигмунда Фрейда, который связывал оба понятия — диссоциацию и навязчивое повторение — с проблемой «фиксации на травме», а также отмечая, что тип диссоциации, присущий Кало, также, по-видимому, связан с сублимацией, ссылаясь на Анну Фрейд, которая рассматривала концепцию сублимации как «нормальной защиты», обеспечивающей постепенное разрешение конфликтов. G.C. Feldman предполагает, что, когда Фрида Кало писала картины, она абстрагировалась от своей физической боли и от ограничений, которые накладывали ее душевные раны. После каждой операции, во время

длительных периодов изоляции, она искала способы рисовать, даже лежа в постели, используя зеркала, чтобы сосредоточить свое внимание на документировании своего выживания. Живопись давала ей возможность для бегства и эмоционального катарсиса. Однако по мере того, как она становилась старше и слабее, ее боль и депрессия усиливались. Фрида отчаянно нуждалась в облегчении и употребляла все большее количество алкоголя. Ее врачи справлялись с болью с помощью меперидина и морфина, хотя со временем эта терапия превратилась в зависимость [24]. Некоторые из биографов Фриды Кало упоминают возможность того, что непосредственной причиной ее смерти могла оказаться и передозировка наркотиков — как добровольная, так и случайная [6]. Кроме имевших место алкогольной и наркотической интоксикации, обсуждается возможность и других интоксикаций, профессиональных, также, возможно, вносящих негативный вклад в ее состояние. Так, J. Montes-Santiago [25] в своей статье, посвященной истории отравлений свинцом у знаменитых художников на протяжении пяти столетий, указывает на возможность наличия сатурнизма и у Фриды Кало, указывая на то, что при работе как минимум над одной картиной, портретом Алехандро Гомеса Ариаса, написанном еще в 1928 г., Фрида Кало использовала свинцовые белила.

Обсуждение

Конечно, ни однозначно подтвердить, ни опровергнуть факт наличия у Фриды Кало коморбидной ФМ и АФС в настоящее время не представляется возможным, однако, с позиции врача-ревматолога, такой взгляд на ее историю болезни представляется вполне имеющим право на существование с учетом наличия хронической скелетно-мышечной боли, не отвечающей ни на какое лечение, сочетающейся с тяжелой усталостью и психиатрической коморбидностью, с одной стороны, и привычного невынашивания беременности, тромбозов и однократно го выявления положительного теста Вассермана — с другой. Гипотеза о наличии посттравматической ФМ у Фриды Кало была выдвинута еще в 2000 г. [11], а первое указание на вероятность наличия у нее АФС появилось в 2022 г. [19], однако вероятность того, что это сочетание не случайно, никогда ранее не обсуждалось, несмотря на то, что об ассоциации первичного АФС и фибромиалгии известно как минимум с 2011 г. [21], что указывает на отсутствие достаточной информации о патогенезе ФМ и механизмах ее связи с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями, что обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области, а загадки истории болезни Фриды Кало, скорее всего, так и останутся неразгаданными. Вскоре после первого выкидыша сама Фрида, как указывает ее биограф Н. Негрера, говорила: «Кто знает, что за дьявол творится у меня внутри» [6], и, в конце концов, как справедливо отметили С.А. Courtney и соавт. [26], Фриду Кало помнят именно за то, как она выбрала прожить жизнь, а не за то, как она умерла. За восемь дней до смерти, завершив свою последнюю картину, которой оказался натюрморт с арбузами, Фрида написала на ней заглавными буквами «Да здравствует жизнь» — «Viva la vida» [27]. Сила характера помогла ей справиться со своим состоянием и прожить свою жизнь целеустремленно и с достоинством. Ее картины дают уникальный личный взгляд на хроническую боль. Поскольку распространенность

хронической боли в современном обществе существенно возросла, целостное понимание этого заболевания имеет решающее значение для квалифицированного и чуткого подхода к лечению. Жизненный опыт Фриды Кало может вдохновить медицинских работников на поиск новых способов предотвращения или уменьшения страданий пациентов.

Заключение

Завершить данное краткое обсуждение истории болезни Фриды Кало представляется уместным ее собственной цитатой, которую ближе к концу своей жизни она записала в дневнике: «Мы ежесекундно предчувствуем смерть... мы бросаемся в объятия иррациональности, магии, ненормальности... нам нравится болеть, чтобы защитить себя... кто-то — или что-то — всегда защищает нас от правды — Наше собственное невежество и страх».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lomas D, Howell R. Medical imagery in the art of Frida Kahlo. *BMJ*. 1989;299(6715):1584-1587. doi: 10.1136/bmj.299.6715.1584
- Грехов РА, Сулейманова ГП, Харченко СА, Черкесова ЕГ, Зборовская ИА. Современные взгляды на фибромиалгию и ее лечение. *Доктор.Ру*. 2010;3(54):60-64. [Grekhov RA, Suleimanova GP, Kharchenko SA, Cherkessova EG, Zborovskaya IA. Current trends in treatment for fibromyalgia. *Doctor.Ru*. 2010;3(54):60-64 (In Russ.)].
- Сантимов АВ. Роль физической травмы в развитии фибромиалгии и методы физической и реабилитационной медицины в ее лечении. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):202-211. [Santimov AV. The role of physical trauma in the development of fibromyalgia and methods of physical and rehabilitation medicine in its treatment. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):202-211 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-202-211
- Knafo D, Egon Schiele and Frida Kahlo: The self-portrait as mirror. *J Am Acad Psychoanal*. 1991;19(4):630-647. doi: 10.1521/jaap.1.1991.19.4.630
- Carranza EJ. Portrait of my father: Frida Kahlo's intimate relation to epilepsy. *Eur Neurol*. 2021;84(4):295-299. doi: 10.1159/000516321
- Herrera H. Frida: A biography of Frida Kahlo. New York, NY: Harper & Row Publishers; 1983.
- Gamble JG. Frida Kahlo: Her art and her orthopedics. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc*. 2002;65(3):4-12.
- Budrys V. Neurological deficits in the life and works of Frida Kahlo. *Eur Neurol*. 2006;55(1):4-10. doi: 10.1159/000091136
- Budrys V. Frida Kahlo's neurological deficits and her art. *Prog Brain Res*. 2013;203:241-254. doi: 10.1016/B978-0-444-62730-8.00010-4
- Arslantas O, Albu S, Valls-Sole J, Kumru H. Frida Kahlo could have had cauda equina syndrome: A case report. *J Neurol*. 2024;271(12):7619-7621. doi: 10.1007/s00415-024-12695-5
- Launer J. Frida Kahlo and her doctors. *Postgrad Med J*. 2018;94(1112):369-370. doi: 10.1136/postgradmedj-2018-135705
- Martínez-Lavín M, Amigo MC, Coindreau J, Canoso J. Fibromyalgia in Frida Kahlo's life and art. *Arthritis Rheum*. 2000;43(3):708-709. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<708::AID-ANR30>3.0.CO;2-0
- Turkheimer FE, Liu J, Fagerholm ED, Dazzan P, Loggia ML, Bettelheim E. The art of pain: A quantitative color analysis of the self-portraits of Frida Kahlo. *Front Hum Neurosci*. 2022;16:1000656. doi: 10.3389/fnhum.2022.1000656
- Bernstein HB, Black CV. Frida Kahlo: Realistic reproductive images in the early twentieth century. *Am J Med*. 2008;121(12):1114-1116. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.003
- Darbyshire P. Understanding the life of illness: Learning through the art of Frida Kahlo. *ANS Adv Nurs Sci*. 1994;17(1):51-59. doi: 10.1097/00012272-199409000-00008
- Antelo F. Frida Kahlo and infertility: A retrospective diagnosis of Asherman's syndrome. *FASEB J*. 2012;26:531.13. doi: 10.1096/fasebj.26.1_supplement.531.13
- Kyriakou G, Kyriakou A. More than meets the eye(brow): Dermatologic imagery in Frida Kahlo's self-portraiture. *Clin Dermatol*. 2021;39(1):146-148. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.07.004
- Valdes-Socin H. Frida Kahlo (1907–1954): Endocrine perspectives on art and identity. *J Endocrinol Invest*. 2025 Dec 22. doi: 10.1007/s40618-025-02786-z
- Morales Torres J, Aceves FJ, Amigo Castañeda MC, Hernández Cuevas CB. Could Frida Kahlo have had antiphospholipid syndrome? *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022;18(2):65-68. doi: 10.1016/j.reuma.2020.07.013
- Hughes GRV. Thrombosis abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *Br Med J*. 1983;187:1088-1089.
- Costa SP, Lage LV, da Mota LM, de Carvalho JF. Fibromyalgia in primary antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Lupus*. 2011;20(11):1182-1186. doi: 10.1177/0961203311411962
- Сантимов АВ, Гречаный СВ, Новик ГА. Нарушения психического здоровья у детей с ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):109-117. [Santimov AV, Grechany SV, Novik GA. Mental disorders in children with rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):109-117 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-109-117
- Feldman GC. Dissociation, repetition-compulsion, and the art of Frida Kahlo. *J Am Acad Psychoanal*. 1999;27(3):387-396. doi: 10.1521/jaap.1.1999.27.3.387
- Antelo F. Pain and the paintbrush: The life and art of Frida Kahlo. *Virtual Mentor*. 2013;15(5):460-465. doi: 10.1001/virtualmentor.2013.15.5.imh11-1305
- Montes-Santiago J. The lead-poisoned genius: Saturnism in famous artists across five centuries. *Prog Brain Res*. 2013;203:223-240. doi: 10.1016/B978-0-444-62730-8.00009-8
- Courtney CA, O'Hearn MA, Franck CC. Frida Kahlo: Portrait of chronic pain. *Phys Ther*. 2017;97(1):90-96. doi: 10.2522/ptj.20160036
- Goldsmith M. Frida Kahlo: Abjection, psychic deadness, and the creative impulse. *Psychoanal Rev*. 2004;91(6):723-758. doi: 10.1521/prev.91.6.723.55959



Артлегия

олокизумаб

ИСКУССТВО
В КАЖДОМ
ДВИЖЕНИИ



www.artlegia.com



Олокизумаб – первый и единственный ингибитор ИЛ-6 для терапии ревматоидного артрита^{1,2}, блокирующий цитокин, а не рецептор^{1,3,4}

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Артлегия раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-№(008886)-(ПТ-РУ) от 17.02.2025, переоформление РУ, внесение изменений в инструкцию от 12.11.2025 <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx> 27.01.2026

² Данные FDA's National Drug Code Directory <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory> - перечень препаратов, зарегистрированных в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (доступ 02.02.2026)

Данные EMA https://www.ema.europa.eu/en/search?keywords=anyword&f%5B0%5D=ema_med_status%3Aauthorised&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B3%5D=ema_search_custom_entity_bundle%3A001_ema_medicines_and_related&f%5B4%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument&f%5B5%5D=ema_therapeutic_area_mesh%3AArthritis%2C%20Rheumatoid - зарегистрированные препараты на портале Европейского агентства по лекарственным средствам для терапии ревматоидного артрита (доступ 02.02.2026)

³ Shaw S, Bourne T, Meier C, Carrington B, Gelinas R, Henry A, Popplewell A, Adams R, Baker T, Rapecki S, Marshall D, Moore A, Neale H, Lawson A. Discovery and characterization of olokizumab: a humanized antibody targeting interleukin-6 and neutralizing gp130-signaling. MABS. 2014 May-Jun;6(3):774-82. doi: 10.4161/mabs.28612. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24670876; PMCID: PMC4011921 (Шоу С., Борн Т., Майер С., Каррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., 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)

⁴ Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. Nat Immunol. 2015 May;16(5):448-57. doi: 10.1038/ni.3153. Erratum in: Nat Immunol. 2017 Oct 18;18(11):1271. PMID: 25898198 (Хантер С.А., Джонс С.А., ИЛ-6 как ключевой цитокин в норме и при патологии. Естественная иммунология 2015, май)

Международное непатентованное название (МНН): олокизумаб. Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы интерлейкинов. Код АТХ: L04AC23

Показания к применению:

терапия пациентов 18 лет и старше с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом, при недостаточной эффективности терапии 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 действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, активные инфекционные заболевания (в том числе и туберкулез), наследственная непереносимость фруктозы (препарат содержит сорбитол), 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: очень часто: повышенная активность АЛТ, часто: латентный туберкулез, фарингит, назофарингит, инфекция верхних дыхательных путей, бронхит, инфекция мочевыводящих путей, конъюнктивит, Herpes Zoster, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гипертонзия, диарея, боль в животе, повышенная активность АСТ, печеночных ферментов, трансаминаз, повышенные показатели ФПП, прямого и непрямого билирубина, сыпь, дерматит, скелетно-мышечная боль, реакции в месте инъекции, повышение уровня ГГТ. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ГГТ – гаммаглутамилтрансфераза; ФПП – функциональные пробы печени

Срок годности: 3 года

По вопросам, связанным с развитием нежелательных явлений и других проблем с безопасностью лекарственного препарата АРТЛЕГИЯ просьба обращаться по тел.: +7 (495) 956-79-37, доб. 1500; e-mail: safety@rpharm.ru

Держатель регистрационного удостоверения: Российская Федерация, АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Телефон: +7 (495) 956-79-37. Факс: +7 (495) 956-79-38. Электронная почта: info@rpharm.ru

Претензии потребителей направлять по адресу: Российская Федерация, АО «Р-Фарм», 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1. Телефон: +7 (495) 956-79-37. Факс: +7 (495) 956-79-38. Электронная почта: 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-300126001
09.02.2026

РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ТОЛЬКО НА ОЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЯХ И В СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ИЗДАНИЯХ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ/ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, НЕ ЗАМЕНЯЕТ ЕЕ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ВЕРСИЕЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья