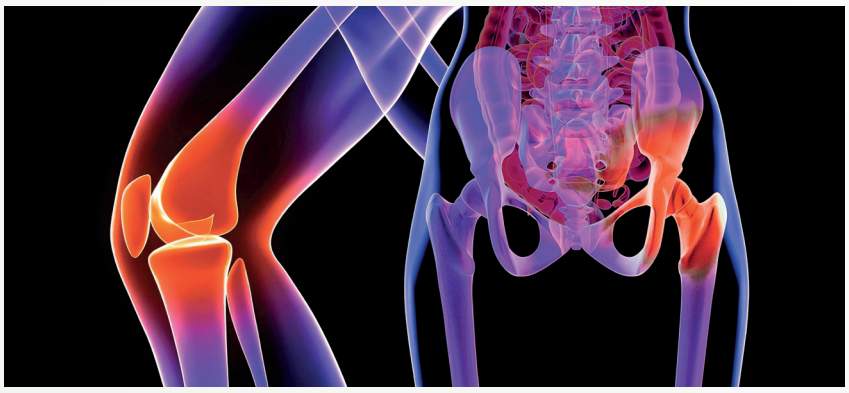
issn 1995-4484 (print)
issn 1995-4484 (online)

Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»

Rheumatology Science and Practice

Научно-Практическая Ревматология

2026 64(3)



Журнал Ассоциации ревматологов России. Выходит 6 раз в год

научно-практическая РЕВМАТОЛОГИЯ

2026;
64(3)

Rheumatology Science & Practice

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

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

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

Ответственный секретарь

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

Научный редактор

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

Editor-in-Chief

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

Deputy Editor-in-Chief

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

Executive secretary

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

Science Editor

Yu.A. Olyunin – *DM, Moscow, Russia*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Л.И. Алексеева – *д.м.н., Москва, Россия*
В.Н. Амирджанова – *д.м.н., Москва, Россия*
Л.П. Ананьева – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
С.В. Архипов – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
А.А. Баранов – *д.м.н., профессор, Ярославль, Россия*
Б.С. Белов – *д.м.н., Москва, Россия*
Е.И. Бялик – *д.м.н., профессор, Москва, Россия*
Т.В. Дубинина – *к.м.н., Москва, Россия*
Н.В. Загородний – *д.м.н., профессор, академик РАН, Москва, Россия*
Е.Г. Зоткин – *д.м.н., Москва, Россия*
А.Е. 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(3):219–310
© 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 29.06.2026
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

Глюкокортикоиды в ревматологии: к 130-летию со дня рождения Филипа Шоуолтера Хенча 223
Е.Л. Насонов

ПРОГРЕСС В РЕВМАТОЛОГИИ В XXI ВЕКЕ

Катастрофический антифосфолипидный синдром: прототип аутоиммунного тромбовоспаления 227
Е.Л. Насонов, Т.М. Решетняк, А.А. Клименко, Е.В. Николаева

МЕЖДУНАРОДНЫЕ И РОССИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Евразийский консенсус ревматологов по диагностике и лечению системной красной волчанки 249
Г.А. Тогизбаев, Ч.Т. Баймухамедов, Б.Г. Исаева, Ж.Е. Омарбекова, Г.М. Койлубаева, О.В. Лобанченко, Н.А. Мартусевич, К.А. Чиж, С.М. Шукурова, А.А. Ароян, З. Хамроева, Н. Гусейнов, Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, С.К. Соловьев, Е.А. Асеева, Т.М. Решетняк, Д.А. Набиева, Х.Т. Мирахмедова, К.В. Гиносян

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция – новая болезнь в перечне ревматических заболеваний с сердечно-сосудистым риском? 258
М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, Я.И. Кузьмина, Е.Л. Насонов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гиперурикемия и остеоартрит: грани иммуно-биохимического взаимодействия 263
А.М. Лила, Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Н.М. Савушкина, Е.А. Стребкова, Н.Г. Кашеварова, А.Р. Хальметова, Д.М. Кудинский, К.М. Михайлов , А.С. Авдеева, Е.Л. Насонов

Особенности цитокинового профиля пациентов с системной красной волчанкой: связь с интерфероновым «автографом» 271
А.С. Авдеева, М.Е. Диатроптов, Е.В. Четина, Ю.Н. Горбунова, Т.В. Попкова, Т.А. Панафидина, Е.Л. Насонов

Клиническое значение антител к рибосомальному белку P (a-Rib-P) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом 279
Т.А. Лисицына, Т.М. Решетняк, М.Е. Диатроптов, А.С. Авдеева, К.С. Нурбаева, А.А. Абрамкин, Е.Л. Насонов

Галектины-1,3,9 и генный автограф интерферона I типа при системной красной волчанке: есть ли взаимосвязь? 288
Л.В. Кондратьева, Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, М.Е. Диатроптов, Е.В. Четина, А.С. Авдеева

Энтезиты при псориатическом артрите: клиническая оценка и взаимосвязь с характеристиками заболевания 293
Д.В. Сомов, Д.А. Аничков, А.А. Клименко

Прогнозирование достижения приемлемого для пациента состояния здоровья при псориатическом артрите 300
П.О. Тремаскина, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, С.И. Глухова

Фибромиалгия у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания и динамика симптоматики на фоне терапии адалимумабом, нетакимабом и метотрексатом 305
А.В. Петров, Л.В. Соколова, А.А. Петров, Я.О. Шевнина

CONTENTS

LEADING ARTICLE

Glucocorticoids in rheumatology: 130th anniversary of the birth of Philip Showalter Hench **223**
Evgeny L. Nasonov

PROGRESS IN RHEUMATOLOGY IN THE XXI CENTURY

Catastrophic antiphospholipid syndrome: A prototype of autoimmune thromboinflammation **227**
Evgeny L. Nasonov, Tatiana M. Reshetnyak, Alesya A. Klimenko, Ekaterina V. Nikolaeva

INTERNATIONAL AND RUSSIAN RECOMMENDATIONS FOR THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

Eurasian Consensus of Rheumatologists on the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus **249**
Galymzhan A. Togizbaev, Chokan T. Baimukhamedov, Bakytsholpan G. Issayeva, Zhazira E. Omarbekova, Gulazik M. Koylubaeva, Olga V. Lobanchenko, Natalia A. Martusevich, Konstantin A. Chizh, Suraiyo M. Shukurova, Armine A. Haroyan, Zumrad Khamroeva, Nadir Huseinov, Evgeny L. Nasonov, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Sergey K. Solovyev, Elena A. Aseeva, Tatiana M. Reshetnyak, Dildora A. Nabieva, Hilola T. Mirakhmedova, Knarik V. Ginosyan

REVIEWS AND LECTURES

Is calcium pyrophosphate crystal deposition disease a new disease in the list of rheumatic diseases with cardiovascular risk? . . . **258**
Maxim S. Eliseev, Maria N. Chikina, Yanina I. Kuzmina, Evgeny L. Nasonov

ORIGINAL RESEARCH

Hyperuricemia and osteoarthritis: Aspects of immunobiochemical interaction **263**
Aleksander M. Lila, Elena A. Taskina, Liudmila I. Alekseeva, Natalya M. Savushkina, Ekaterina A. Strebkova, Natalia G. Kashevarova, Alsu R. Khalmetova, Danil M. Kudinsky, Kirill M. Mikhaylov, Anastasia S. Avdeeva, Evgeny L. Nasonov

Features of the cytokine profile of patients with systemic lupus erythematosus depending on the presence of an interferon signature **271**
Anastasia S. Avdeeva, Mikhail E. Diatroptov, Elena V. Tchetina, Yulia N. Gorbunova, Tatiana V. Popkova, Tatiana A. Panafidina, Evgeny L. Nasonov

The clinical significance of antibodies to ribosomal protein P (a-Rib-P) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome **279**
Tatiana A. Lisitsyna, Tatiana M. Reshetnyak, Mikhail E. Diatroptov, Anastasia S. Avdeeva, Kamila S. Nurbaeva, Anton A. Abramkin, Evgeny L. Nasonov

Galectins-1, -3, -9 and type I interferon signature in systemic lupus erythematosus: Is there a relationship? **288**
Liubov V. Kondratyeva, Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova, Yulia N. Gorbunova, Mikhail E. Diatroptov, Elena V. Tchetina, Anastasia S. Avdeeva

Enthesitis in psoriatic arthritis: Clinical assessment and association with disease characteristics **293**
Dmitrii V. Somov, Dmitrii A. Anichkov, Alesya A. Klimenko

Predicting the achievement of a patient acceptable symptoms state for psoriatic arthritis **300**
Polina O. Tremaskina, Tatiana V. Korotaeva, Elena Yu. Loginova, Svetlana I. Glukhova

Fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: Relationship with clinical features of the disease and dynamics of symptoms during therapy with adalimumab, netakimab and methotrexate **305**
Andriy V. Petrov, Lyudmila V. Sokolova, Alexey A. Petrov, Yana O. Shevnina

Артлегиа

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 Артлегиа раствор для подкожного введения 160 мг/мл, регистрационное удостоверение ЛП-№(008886)-(РГ-RU) 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., Кэррингтон Б., Гелинас Р., Генри А., Попплуэлл А., Адамс Р., Бейкер Т., Рапеки С., Маршал 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) среднетяжёлого и тяжёлого 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 серьёзными или оппортунистическими инфекциями в анамнезе; с сопутствующими заболеваниями и состояниями, являющимися факторами риска развития инфекций (сахарный диабет, почечная недостаточность, приём иммуносупрессивных препаратов, пожилой возраст и др.); у пациентов, контактировавших с больными туберкулёзом. Перед применением препарата Артлегиа 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 печёночной 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, гипертензия, 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 – аланинаминотрасфераза, 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 АРТЛЕГИА 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

ЭФЛЕЙРА®
нетакимаб

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНГИБИТОР ИЛ-17 ДЛЯ ТЕРАПИИ ПСОРИАЗА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА

- УЖЕ **НА 24 НЕДЕЛЕ** ТЕРАПИИ ВЫРАЖЕНО СНИЖАЛАСЬ ИНТЕНСИВНОСТЬ **ПСОРИАТИЧЕСКОГО СПОНДИЛИТА И ДРУГИХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ** ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА:

АРТРИТ	ПСОРИАЗ	ЭНТЕЗИТ	ДАКТИЛИТ
82%	**83%**	**63%**	**77%**
пациентов достигли ответа по **ACR20***	пациентов достигли ответа по **PASI75***	пациентов достигли **разрешения энтезита***	пациентов достигли **разрешения дактилитов***

- **В ТЕЧЕНИИ 3-Х ЛЕТ** СОХРАНЯЛАСЬ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОТНОШЕНИИ **ВСЕХ** КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЯ **ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА****
- **У 100% ПАЦИЕНТОВ** ОТСУТСТВОВАЛИ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭНТЕЗИТА И ДАКТИЛИТА **ЧЕРЕЗ 3 ГОДА****

*Коротаева Т.В., Мазуров В.И.,Научно-практическая ревматология. 2020;58(5):480-488. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-480-488

**Коротаева Т.В.,Мазуров В.И. и соавторы, Нетакимаб для лечения псориатического артрита: результаты трех лет исследования фазы 3 BCD-085-8/PATERA, Современная ревматология,№4,2024

Краткая инструкция по применению препарата Эфлейра®

Перед началом применения ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению препарат Эфлейра®.

Краткое описание препарата Эфлейра®:

Нетакимаб, раствор для подкожного введения 60 мг/мл РУ № ЛП-005439

Показания к применению:

Лечение бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов, когда показана системная терапия или фототерапия; лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию; лечение активного псориатического артрита в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом при недостаточном ответе на стандартную терапию.

Противопоказания:

Гиперчувствительность к нетакимабу, а также к любому из вспомогательных веществ препарата; клинически значимые инфекционные заболевания в острой фазе, включая туберкулез; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность, грудное вскармливание.

С осторожностью:

Следует соблюдать осторожность при назначении нетакимаба пациентам с хроническими и рецидивирующими инфекциями или с анамнестическими указаниями на них, в периоде ранней реконвалесценции после тяжелых и среднетяжелых инфекционных заболеваний, а также после недавно проведенной вакцинации живыми вакцинами; в связи с ограниченными данными клинических исследований о применении нетакимаба у пациентов в возрасте старше 65 лет, следует соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам указанной возрастной группы; в связи с отсутствием сведений о применении нетакимаба у больных воспалительными заболеваниями кишечника, следует избегать его назначения пациентам с болезнью Крона или язвенным колитом.

Режим дозирования:

· Псориаз: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0,1 и 2, затем 1 раз каждые 4 недели.
· Анкилозирующий спондилит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели.
· Псориатический артрит: 120 мг подкожно 1 раз в неделю на неделях 0, 1 и 2, затем каждые 2 недели до недели 10, далее 1 раз в 4 недели. Пациентам с наличием спондилита или не достигшим клинической эффективности при применении нетакимаба 1 раз в 4 недели, возможно назначение препарата 1 раз в 2 недели.

ACR20 – индекс оценки изменений симптомов артрита (20% улучшение).

PASI75 – % пациентов, достигших 75% улучшения в отношении проявлений псориаза.

Особые указания:

· Наличие таких потенциально тяжелых инфекций как ВИЧ, активный гепатит В и/или С, сифилис, туберкулез, относится к противопоказаниям для назначения нетакимаба.
· Перед назначением препарата Эфлейра® и в ходе терапии необходимо проводить стандартный скрининг на туберкулез. Пациентам с латентным туберкулезом рекомендуется пройти стандартный курс противотуберкулезной терапии перед началом терапии препаратом Эфлейра®.
· При использовании нетакимаба потенциально возможно развитие реакции гиперчувствительности. При возникновении анафилактических или других серьёзных аллергических реакций применение препарата Эфлейра® следует немедленно прекратить и начать соответствующую симптоматическую терапию.
· Наличие алкогольной или наркотической зависимости, а также психических расстройств может стать причиной несоблюдения пациентом графика лечения нетакимабом, что, в свою очередь, может привести к снижению эффективности терапии.
· Не следует проводить иммунизацию живыми вакцинами в ходе лечения препаратом Эфлейра®, так как клиническая оценка безопасности данного взаимодействия в рамках клинических исследований не проводилась. Иммунизация инактивированными вакцинами во время терапии нетакимабом должна выполняться с осторожностью.

Побочное действие: наиболее частой нежелательной реакцией в проведенных клинических исследованиях была нейтропения, большинство случаев которой были легкой или средней степени тяжести и не требовали прекращения лечения. Часто (от 1 до 10%) встречались инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения, лейкопения, лимфоцитоз, повышение активности АЛТ, АСТ, положительный результат исследования на комплекс Mycobacterium tuberculosis.

Иммуногенность: в ходе клинических исследований препарата Эфлейра® при лечении псориаза и анкилозирующего спондилита выработка связывающих антител к нетакимабу была зарегистрирована менее чем в 0,5 % случаев. Нейтрализующих антител выявлено не было.

Условия хранения: при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности: 2 года. Отпускают по рецепту.

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

RU.EFLP.000705_13.08.2024_v2 РЕКЛАМА

BIOCAD
Biotechnology Company

Глюкокортикоиды в ревматологии: к 130-летию со дня рождения Филипа Шоуолтера Хенча

Е.Л. Насонов

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

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

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

Поступила: 30.04.2026
Принята: 30.04.2026

В 2026 году исполняется 130 лет со дня рождения выдающегося американского ревматолога Филипа Шоултера Хенча, который в 1950 году (вместе с биохимиками Эдуардом Кендаллом и Тадеушом Рейнстеном) был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине за «открытие, касающееся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов». В статье суммированы данные, связанные с историей изучения и вкладом Ф. Хенча в разработку глюкокортикоидов; рассмотрены перспективы глюкокортикоидной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях.
Ключевые слова: Филип Хенч, Нобелевская премия, глюкокортикоиды
Для цитирования: Насонов ЕЛ. Глюкокортикоиды в ревматологии: к 130-летию со дня рождения Филипа (Шоуолтера) Хенча. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):223–226.

GLUCOCORTICOIDS IN RHEUMATOLOGY: 130TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF PHILIP SHOWALTER HENCH

Evgeny L. Nasonov

The year 2026 marks the 130th anniversary of the birth of the eminent American rheumatologist Philip Showalter Hench, who in 1950 (along with biochemists Edward Kendall and Tadeusz Reichstein) was awarded the Nobel Prize in Physiology or Medicine "for their discoveries relating to the hormones of the adrenal cortex, their structure and biological effects". The article summarizes data concerning the history of the study and contribution of P. Hench to the development of glucocorticoids, and examines the prospects of glucocorticoid therapy in immune-mediated rheumatic diseases.
Key words: Philip Hench, Nobel Prize, glucocorticoids
For citation: Nasonov EL. Glucocorticoids in rheumatology: 130th anniversary of the birth of Philip Showalter Hench. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(3):223–226 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-223-226

Филип Шоуолтер Хенч (Philip Showalter Hench) родился 28 февраля 1896 года в Питсбурге (Пенсильвания), в 1912 г. поступил в Колледж Лафайет (Истон, Пенсильвания), затем был зачислен в медицинскую школу Питсбургского университета, а в 1921 г. – в аспирантуру в медицинской школе Миннесотского университета (Рочестер, Миннесота).

Его научная карьера началась в 1923 г. в знаменитой Клинике Майо (Рочестер, Миненесота) в качестве ассистента. С 1928 г. Хенч занимал должность главного врача отделения ревматических заболеваний [1], в качестве которого он приступил к активному изучению проблем диагностики и лечения ревматических заболеваний, в первую очередь ревматоидного артрита (РА) [2, 3].

По воспоминаниям Хенча, в апреле 1929 г. 65-летний больной тяжелым РА рассказал ему, что во время недавно перенесенной им желтухи отметил уменьшение болей и увеличение объема движений суставов. Вместе со своим коллегой Чарльзом Слокамом (Charles H. Slocumb) Филип Хенч, обобщив 16 аналогичных случаев, в 1934 г. опубликовал результаты наблюдений и высказал предположение о связи между развитием желтухи и ослаблением симптомов РА. Важнейшим итогом работы стал вывод о том, что неизвестное вещество (которое он назвал субстанцией X), образующееся у больных желтухой, может вызывать ремиссию у пациентов с РА [4]. В дальнейшем, пытаясь расшифровать природу этого явления, Хенч и коллеги оценили эффекты нескольких терапевтических методов, сравнив пероральный прием желчи, переливание крови от доноров с желтухой, внутривенное введение билирубина и другие, но ни один из них не дал положительных результатов. Вскоре они обратили внимание на то, что у женщин, страдающих РА, во время беременности нередко развивается ремиссии заболевания, сменяющаяся обострением в послеродовом периоде, а клиническое улучшение на фоне желтухи имело место как у женщин, так и у мужчин. В 1938 г. Хенч и Слокум обобщили наблюдения за течением беременности у 20 женщин с РА и сделали вывод о том, что ремиссия на фоне желтухи и беременности связана с образованием в организме пациентов вещества, являющегося «не билирубином, а женским половым гормоном». Хенч также обратил внимание на то, что выраженная слабость и чувство усталости у пациентов с РА напоминают симптомы, характерные для болезни Аддисона [1, 3]. Напомним, что первое описание этого заболевания принадлежит врачу лондонской больницы Гаю Томасу

Аддисону, еще в 1885 г. описавшему пациентов с выраженной слабостью и другими симптомами, на вскрытии у которых было обнаружено тяжелое поражение надпочечников.

Клинические наблюдения Хенча совпали с исследованиями другого выдающегося ученого Ганса Селье (Hans Selye), разработавшего концепцию «общего адаптационного синдрома» как реакции организма на неспецифические «стрессорные» факторы, связанные с высвобождением надпочечниковых стероидных гормонов. Указанный синдром клинически проявляется усталостью, тревогой и бессонницей, характерными для пациентов с РА [5].

По счастливой случайности друг и коллега Хенча, Эдуард К. Кендалл (Edward Calvin Kendall), с 1929 г. возглавлявший отдел биохимии в Клинике Майо, заинтересовался выделением и характеристикой гормонов надпочечников (которые в настоящее время называются глюкокортикоидами). Уже в 1930-х гг. Хенч и Кендалл начали рассматривать возможность лечения больных РА этими гормонами, но прошло более 10 лет прежде чем глюкокортикоиды стали доступны для клинических исследований. В 1936 г. Кендал выделил несколько веществ из бычьих надпочечников, среди которых субстанция Е (17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон) оказалась наиболее эффективной в отношении увеличения продолжительности жизни у лабораторных животных, подвергнутых адреналэктомии [6]. Тогда же Хенч сделал пометку в своей записной книжке: «Следует испытать субстанцию Е при ревматоидном артрите». Основным препятствием для проведения этих исследований было чрезвычайно небольшое количество вещества, которое было возможно выделить из надпочечников. В 1941 г. в связи с вступлением США во Вторую мировую войну Кендалл инициировал программу широкомасштабного производства глюкокортикоидов для нужд армии. Приоритетный характер, послуживший стимулом для финансирования этих исследований, был во многом связан с быстро распространявшимися слухами о том, что немецкие пилоты используют инъекции глюкокортикоидных гормонов для улучшения боеспособности при полетах на больших высотах в условиях экстремальных перегрузок. Несмотря на то, что эти слухи в дальнейшем не подтвердились, они стимулировали разработку методов получения глюкокортикоидов (дегидрокортикостерон), которая была успешно завершена в 1946 г. учеными, сотрудничающими с фармакологической компанией Merck [6]. В мае 1948 г. им удалось выделить 9 г субстанции Е из желчи животных, 6 г из которых было передано для лечения болезни Аддисона эндокринологам, получившим положительные результаты. Просьба Хенча предоставить субстанцию Е для лечения РА была в начале отвергнута, но благодаря его настойчивости небольшое количество этого вещества все же было выделено, что сделало возможным проведение клинического исследования у пациентов.

Рис. 1. *Король Густав VI Адольф поздравляет Филипа Хенча с присвоением Нобелевской премии (10 декабря 1950 года)*

В настоящее время общепризнано, что 21 сентября 1948 г., когда Хенч и коллеги впервые ввели препарат пациентке (миссис Гарднер, 29 лет) с очень тяжелым деструктивным активным РА (не вставала с инвалидного кресла в течение 5 лет), началась новая эра в лечении воспалительных заболеваний человека. По словам Хенча, «в течение трех дней состояние больной значительно улучшилось и продолжало улучшаться до тех пор, пока ежедневная доза препарата не снизилась до 25 мг в сутки». Это было первое клиническое доказательство терапевтической эффективности глюкокортикоидов при РА, очень скоро дополненное данными о эффективности адренокортикотропного гормона (АКТГ). Сходные результаты, полученные в процессе лечения 15 пациентов с РА, были представлены на научной конференции Клиники Майо 13 апреля 1949 г. и затем обобщены в статье, включавшей 23 пациента, из которых 21 пациент получал субстанцию Е, 4 – субстанцию Е в комбинации с АКТГ, 2 – только АКТГ [7]. Хенч назвал субстанцию Е «кортизоном» и сделал заключение о том, что субстанция Е и субстанция Х представляют собой аналогичные вещества.

Впечатляющий клинический эффект при РА позволил научному сообществу и средствам массовой информации (New York Times) назвать кортизон «чудодейственным лекарством» (miracle cure). Уже в 1950 г. Филип Хенч, Эдвард Кендалл, а также Тадеуш Рейнстен (Tadeusz Reichstein), изучавший эту же проблему в Университете г. Базель, были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за «открытие, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов», скорость присуждения которой относится к числу уникальных событий в истории медицины (рис. 1).

Несмотря на выдающийся успех, сам Хенч относился к своему открытию с осторожностью, обращая внимание на то, что лечение не приводит к излечению РА, а оказывает в первую очередь симптоматический эффект. По его словам, «кортизон и кортикотропин эффективны не за счет влияния на причину заболевания, а за счет подавления реакции тканей на раздражающий агент. Гормоны действуют главным образом на обратимый компонент заболевания (активное воспаление, вызывающее симптомы), но не оказывают действия на необратимый компонент (патологическую анатомию)». Кроме того, вскоре стало очевидным, что при прерывании лечения у пациентов РА быстро наступает обострение, а при длительном приеме препарата развиваются тяжелые побочные эффекты, особенно выраженные у пациентов, получавших высокие дозы кортизона (>200 мг/день) или более низкие дозы, но в течение длительного времени [7]. Следует напомнить, что в 1932 г. известный американский нейрохирург Харви Уильямс Кушинг (Harvey Williams Cushing) описал клинические проявления гиперкортицизма, связанного

с кортикотропин-секретирующими опухолями гипофиза [8]. Системные побочные эффекты, возникающие на фоне лечения кортизоном, были идентичны, и именно экзогенное введение глюкокортикоидов является наиболее частой причиной развития синдрома Кушинга.

История дальнейшего изучения эффективности кортизона при РА носила драматический характер, поскольку в нескольких исследованиях, проведенных в Великобритании, не было получено существенных отличий в отношении эффективности кортизона по сравнению с аспирином [9–12]. Только в 1959 г. было поведено многоцентровое исследование, подтвердившее эффективность аналога кортизона – преднизолона (по сравнению с аспирином) – при раннем РА (длительность исследования составила меньше 24 месяцев), и, что особенно важно, значительное замедление прогрессирования эрозий суставов кистей и стоп [13]. Таким образом, несмотря на великолепный эффект, полученный Хенчем и его коллегами у пациентов с тяжелым РА, только через 10 лет были получены данные контролируемого исследования, подтвердившего более высокую эффективность глюкокортикоидных гормонов по сравнению с аспирином при РА. Причины этого несоответствия результатов до сих пор остаются загадкой и только частично могут быть объяснены применением преднизолона, а не кортизона [13, 14]. Кроме того, по воспоминаниям ученика Хенча, известного британского ревматолога Джона Глина (John Harry Howard Glyn) [15], в США образовался «черный рынок» глюкокортикоидов, приведший к серьезным медицинским и социальным последствиям, связанным с тем, что пациенты, испытавшие выраженное улучшение симптомов на фоне глюкокортикоидов, были не готовы к развитию обострений артрита на фоне их отмены, становились «зависимыми» от приема этих лекарств и сталкивались с проблемами, связанными с невозможностью получить лекарства в достаточных количествах из-за ограниченных возможностей их производств, а бесконтрольный прием высоких доз гюкокортикоидов приводил к тяжелым побочным эффектам.

В то же время важным направлением оптимизации глюкокортикоидной терапии стало внутрисуставное ведение препаратов, изучение эффективности которого было инициировано выдающимся ревматологом Джозефом Холландером (Joseph Lee Hollander) в 1951 г. [16]. Тогда же был разработан широкий спектр глюкокортикоидных препаратов с различной длительностью действия (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) и их лекарственных форм (кремы, мази, ингаляторы, суспензии для внутрисуставных введений), что существенно расширило показания и сферу их применения в медицине.

Начиная с 1951 г., глюкокортикоиды благодаря быстрому и выраженному антивоспалительному и иммуносупрессивному эффектам, которые определяются широким спектром геномных и негеномных клеточно-специфических механизмов действия [17], стали чрезвычайно широко применяться в клинической практике и в течение последних 70 лет рассматриваются как «краеугольный камень» фармакотерапии иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ), в том числе лечения «критических» жизнеугрожающих осложнений [18–21], что стало особенно очевидным в период пандемии COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) [22].

Глюкокортикоиды, ингибируя активацию факторов транскрипции NF-$\varkappa$B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и AP-1 (activating protein 1) и клеточную сигнализацию JAK-STAT (Janus kinases-signal transducer and activator of transcription proteins), подавляют синтез широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 1α/β, ИЛ-6, ИЛ-17, интерферон γ, фактор некроза опухоли α, гоанулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе ИВЗ. В целом глюкокортикоиды оказывают специфические эффекты более чем на 9000 генов, составляющих около 17% транскриптома человека [23]. Дихотомия трансрепрессии (антивоспалительный эффект) и трансактивации (побочные эффекты) генов цитиокинов вносит вклад в развитие позитивных и негативных терапевтических последствий глюкокортикоидной терапии. Установлено также, что изоформы глюкокортикоидных рецепторов, их посттрансляционная модификация, корегуляция, локальная прецепторная регуляция доступности глюкокортикоидов ферментам (11β-гидроксистероид-дегидрогеназа 1-го типа), клеточно-специфическая и контекст-специфическая сборка хроматина и др. определяют форму и последствия клеточного ответа на глюкокортикоиды. Все эти данные создали предпосылки для разработки нового класса глюкокортикоидных препаратов – модуляторов глюкокортикоидных рецепторов, применение которых потенциально может повысить эффективность и минимизировать токсичность терапии [24]. Совсем недавно было показано, что антивоспалительный эффект глюкокортикоидов связан с индукцией образования в клетках иммунной системы промежуточного продукта трикарбоновой кислоты – итаконата [25, 26], ключевого иммунорегуляторного метаболита, потенциально участвующего в патогенезе широкого круга ИВЗ, который также претендует на роль эффективного и безопасного антивоспалительного препарата, лишенного токсических эффектов глюкокортикоидов [27, 28].

Присуждение Нобелевской премии Филипу Хенчу за открытие глюкокортикоидов оказало колоссальное влияние на развитие в XX веке ревматологии, которая в XXI веке по праву рассматривается как одна из важнейших медицинских специальностей.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lloyd M. Philip Showalter Hench, 1896–1965. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(5):582-584. doi: 10.1093/rheumatology/41.5.582
2. Le Fanu J. 1949: Cortisone. In: Le Fanu J (ed). *The rise and fall of modern medicine*. NY:Carroll & Graff Publishers, Inc; 2000: 16-25.
3. Glyn J. The discovery and early use of cortisone. *J R Soc Med*. 1998;91(10):513-517. doi: 10.1177/014107689809101004
4. Hench PS. Analgesia accompanying hepatitis and jaundice in cases of chronic arthritis, fibrositis and sciatic pain. *Proceedings of the Staff Meetings of the Mayo Clinic*. 1933;8:433-437.

5. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*. 1936;138:32.
6. Hetenyi G Jr, Karsh J. Cortisone therapy: A challenge to academic medicine in 1949–1952. *Perspect Biol Med*. 1997;40(3):426-439. doi: 10.1353/pbm.1997.0006
7. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85(4):545-666. doi: 10.1001/archinte.1950.00230100002001
8. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1932;50:137-195.
9. The Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, A.C.T.H., and Other Therapeutic Measures in Chronic Rheumatic Diseases. A comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis; A report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on Clinical Trials of Cortisone, A.C.T.H., and Other Therapeutic Measures in Chronic Rheumatic Diseases. *Br Med J*. 1954;1(4873):1223-1227.
10. The Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation. A Comparison of cortisone and aspirin in the treatment of early cases of rheumatoid arthritis; A second report by the Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation on clinical trials of cortisone, A.C.T.H., and other therapeutic measures in chronic rheumatic diseases. *Br Med J*. 1955;2(4941):695-700.
11. The Joint Committee of the Medical Research Council and Nuffield Foundation; Kellgren JH. Long-term results in early cases of rheumatoid arthritis treated with either cortisone or aspirin. *Br Med J*. 1957;1(5023):847-850.
12. EMPIRE Rheumatism Council. Multi-centre controlled trial comparing cortisone acetate and acetyl salicylic acid in the long-term treatment of rheumatoid arthritis; results up to one year. *Ann Rheum Dis*. 1955;14(4):353-370. doi: 10.1136/ard.14.4.353
13. A comparison of prednisolone with aspirin on other analgesics in the treatment of rheumatold arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1959;18(3):173-188.
14. Lundberg IE, Grundtman C, Larsson E, Klareskog L. Corticosteroids – from an idea to clinical use. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2004;18(1):7-19. doi: 10.1016/j.berh.2003.10.003
15. Glyn JH. The discovery of cortisone: A personal memory. *BMJ*. 1998;317(7161):822A. doi: 10.1136/bmj.317.7161.822a
16. Hollander JL, Brown EM, Jessar RA, Brown CY. Hydrocortisone and cortisone injected into arthritic joints; comparative effects of and use of hydrocortisone as a local antiarthritic agent. *J Am Med Assoc*. 195;147(17):1629-1635. doi: 10.1001/jama.1951.03670340019005
17. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):233-247. doi: 10.1038/nri.2017.1
18. Насонов ЕЛ, Чичасова НВ, Ковалев ВЮ. Глюкокортикоиды в ревматологии. М.;1998. [Nasonov EL, Chichasova NV, Kovalev VYu. Glucocorticoids in rheumatology. Moscow; 1998 (In Russ.)].
19. Buttgereit F, Tam LS. Glucocorticoid treatment in patients with inflammatory rheumatic diseases: Current practice and open questions. *Lancet Rheumatol*. 2026;8(5):e389-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(26)00072-X
20. Buttgereit F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: The age of convergence. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):239-246. doi: 10.1038/s41584-020-0370-z
21. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Therapeutic glucocorticoids: Mechanisms of actions in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(3):133-144. doi: 10.1038/s41584-020-0371-y
22. Насонов ЕЛ. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):5-30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):5-30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30
23. Franco LM, Gadkari M, Howe KN, Sun J, Kardava L, Kumar P, et al. Immune regulation by glucocorticoids can be linked to cell type-dependent transcriptional responses. *J Exp Med*. 2019;216(2):384-406. doi: 10.1084/jem.20180595
24. Buttgereit F, Elling C, Jakob F. Design and development of glucocorticoid receptor modulators. *Trends Pharmacol Sci*. 2025;46(8):771-791. doi: 10.1016/j.tips.2025.06.005
25. Cummins CL, Goldstein I. New anti-inflammatory mechanism of glucocorticoids uncovered. *Trends Endocrinol Metab*. 2025;36(2):99-101. doi: 10.1016/j.tem.2024.08.003
26. Auger JP, Zimmermann M, Faas M, Stifel U, Chambers D, Krishnacoumar B, et al. Metabolic rewiring promotes anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Nature*. 2024;629(8010):184-192. doi: 10.1038/s41586-024-07282-7
27. Xie Y, Cheng Q, Xu ML, Xue J, Wu H, Du Y. Itaconate: A potential therapeutic strategy for autoimmune disease. *Scand J Immunol*. 2025;101(5):e70026. doi: 10.1111/sji.70026
28. Liu Y, Jiang X, Zhuang S, Zhu L, Zhu B, Rui K, et al. Itaconate: A key regulator of immune responses and potential therapeutic target for autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev*. 2025;24(10):103885. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103885

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

Катастрофический антифосфолипидный синдром: прототип аутоиммунного тромбовоспаления

Е.Л. Насонов[1,2], Т.М. Решетняк[1], А.А. Клименко[2], Е.В. Николаева[1]

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

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

Контакты: Насонов Евгений Львович, **nasonov@irramn.tu**
Contacts: Evgeny Nasonov, **nasonov@irramn.ru**

Поступила: 01.04.2026
Принята: 30.04.2026

Антифосфолипидный синдром (АФС) определяется как «аутоиммунное тромбовоспалительное заболевание, характеризующееся увеличением риска тромбозов с локализацией в венозных и артериальных сосудистых бассейнах, тромботическим повреждением микрососудов, плацентарной недостаточностью, цитопенией, поражением кожи, клапанов сердца, нефропатией, легочными геморрагиями и др.». Наряду с клиническими симптомами кардинальным признаком АФС являются антитела к фосфолипид-связывающим белкам и фосфолипидам, включая волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к β2-гликопротеину I, подчеркивающие ведущий аутоиммунный механизм патогенеза этой патологии. АФС рассматривается как важная проблема современной медицины, находящаяся на стыке ревматологии и гематологии. Отличительной особенностью АФС является гетерогенность, которая проявляется как на клиническом (фенотипы, варианты течения), так и на патогенетическом уровне (молекулярные эндотипы). Особое внимание привлечено к потенциально летальной форме АФС, проявляющейся фулминантным развитием мультиорганного тромбоза, которая впервые описана Рональдом Ашерсоном (Ronald A. Asherson) в 1992 г. и названа «катастрофической» формой АФС (КАФС). В настоящее время активно обсуждаются подходы к персонифицированной терапии АФС с использованием искусственного интеллекта и на этой основе – реализации концепции «лечение до достижения цели» (treat-to- target), направленной на достижение ремиссии. Последнюю при АФС следует рассматривать как отсутствие рецидивов тромбозов. Реализация этой стратеги при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях во многом стала возможной благодаря разработке и внедрению широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела или гибридные молекулы, селективно модулирующие ключевые механизмы иммунопатогенеза. Рассмотрены клиническое формы КАФС и патогенетические механизмы АФС и на этой основе – новые возможности лечения КАФС с использованием анти-B-клеточной терапии, CAR-T-клеточной терапии, ингибиторов комплемента и перспективы профилактики тромбозов, связанных с коморбидной кардиометаболической патологией.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, катастрофический антифосфолипидный синдром, антитела к фосфолипидам, тромбовоспаление, иммунотромбоз, анти-B-клеточная терапия, ингибиторы комплемента
Для цитирования: Насонов ЕЛ, Решетняк ТМ, Клименко АА, Николаева ЕВ. Катастрофический антифосфолипидный синдром: прототип аутоиммунного тромбовоспаления. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):227–248.

CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME: A PROTOTYPE OF AUTOIMMUNE THROMBOINFLAMMATION

Evgeny L. Nasonov[1,2], Tatiana M. Reshetnyak[1], Alesya A. Klimenko[2], Ekaterina V. Nikolaeva[1]

Antiphospholipid syndrome (APS) is defined as “an autoimmune thromboinflammatory disease characterized by an increased risk of thrombosis localized in the venous and arterial vascular beds, thrombotic damage to microvessels, placental insufficiency, cytopenia, skin and heart valves lesions, nephropathy, pulmonary hemorrhages, etc.”. Long with clinical symptoms, the cardinal hallmark of APS is antibodies to phospholipids and phospholipid-binding proteins and including lupus anticoagulant, antibodies to cardiolipin, and antibodies to β2-glycoprotein I, highlighting the leading autoimmune mechanism of this pathogenesis. APS is considered an important problem in modern medicine, located at the intersection of rheumatology and hematology. A distinctive feature of APS is heterogeneity, which manifests itself both at the clinical (phenotypes, course variants) and pathogenetic levels (molecular endotypes). Particular attention is drawn to the potentially lethal form of APS, manifested by the fulminant development of multiorgan thrombosis, which was first identified by Ronald A. Asherson in 1992 as the “catastrophic” form of APS (CAPS). Currently, approaches to personalized therapy of APS using artificial intelligence and, on this basis, the implementation of the concept of “treat-to-target” aimed at achieving remission, which in APS should be considered as the absence of recurrent thrombosis, are being actively discussed. The implementation of this strategy in autoimmune rheumatic diseases has largely become possible thanks to the development and introduction of a wide range of biologics, which are monoclonal antibodies or hybrid molecules that selectively modulate key mechanisms of immunopathogenesis. The clinical forms of CAPS and the pathogenetic mechanisms of APS are considered, and on this basis, new possibilities for the treatment of CAPS using anti-B-cell therapy, complement inhibitors (eculizumab), prospects for the prevention of thrombosis associated with comorbid cardiometabolic pathology.

Key words: antiphospholipid syndrome, catastrophic antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, thromboinflammation, immunothrombosis, anti-B-cell therapy, complement inhibitors
For citation: Nasonov EL, Reshetnyak TM, Klimenko AA, Nikolaeva EV. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A prototype of autoimmune thromboinflammation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):227–248 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-227-248

1. Введение

В настоящее время антифосфолипидный синдром (АФС) определяется как «аутоиммунное тромбовоспалительное заболевание, характеризующееся развитием тромбозов с локализацией в венозных и артериальных сосудистых бассейнах, тромбозом микрососудов, плацентарной недостаточностью, цитопенией, поражением кожи, клапанов сердца, нефропатией, легочными геморрагиями и др.» [1–3]. Наряду с клиническими симптомами, кардинальным признаком АФС являются антитела к фосфолипидам (аФЛ) и фосфолипид-связывающим белкам, в первую очередь волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к кардиолипину (аКЛ) и антитела к β2-гликопротеину I (аβ2-ГПI) [3, 4], синтез которых подчеркивает ведущий аутоиммунный механизм патогенеза этой патологии [5]. Наряду с другими иммуновоспалительными (аутоиммунными) ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) АФС рассматривается как важная проблема современной медицины, находящаяся на стыке ревматологии и гематологии.

Отличительной особенностью АФС (как и других ИВРЗ) является гетерогенность, которая проявляется как на клиническом (фенотипы), так и на патогенетическом уровне (молекулярные эндотипы). Условно выделяют две основные формы АФС: первичный (ПАФС) и вторичный (ВАФС), связанный с системной красной волчанкой (СКВ), реже – с другими заболеваниями. Кроме того, АФС в зависимости от преобладающих клинических проявлений подразделяется на «тромботический» и «акушерский (obstetric) фенотипы [6]. Недавно при кластерном анализе выделен еще один фенотип АФС – так называемый «системный» АФС, характеризующийся наряду со стойкой позитивностью по аФЛ наличием дополнительных клинико-лабораторных проявлений (цитопения, антинуклеарные антитела и др.) и занимающий промежуточное положение между «тромботическим» АФС и СКВ без АФС [7, 8]. Клиническая и патогенетическая гетерогенность АФС подтверждается данными транскриптомного анализа цельной крови, позволившими идентифицировать четыре кластера, различающихся по клеточному профилю и транскриптомике рибосомальных и метаболических путей регуляции функции клеток [9]. С использованием протеомного картирования установлено, что гиперпродукция аФЛ в зависимости от преобладающий клинических проявлений (тромбоз, акушерская патология, поражение микрососудов, бессимптомное присутствие аФЛ) ассоциируется с общими и уникальными тромбовоспалительными молекулярными «автографами», отражающими активацию свертывания крови, системы комплемента, врожденного и приобретенного иммунитета, внеклеточного матрикса, выраженность которых в определенной степени коррелирует с тяжестью патологии [10].

На основании распределения спектра клинических проявлений и протеомного анализа выделено три кластера пациентов с АФС: кластер 1 составили женщины с акушерской патологией (88,8%), низкой частотой тромбоцитопении (18,4%) и тромбоза (15,0%) и благоприятным прогнозом; кластер 2 – преимущественно женщины (99,4%) с высокой частотой тромбозов (85,8%), тромбоцитопении (46,6%) и неблагоприятным прогнозом; кластер 3 – преимущественно мужчины (99,2%) с высокой частотой тромбозов (96,2%), умеренной частотой тромбоцитопении (32,8%) и наиболее неблагоприятным прогнозом. Установлено также, что гиперэкспрессия инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) может служить молекулярным биомаркером неблагоприятного прогноза у мужчин с «тромботическим» АФС [11]. Материалы, касающиеся особенностей АФС у детей («педиатрический» АФС), детально представлены в серии обзоров [12, 13]. У пациентов пожилого возраста важный вклад в спектр клинических проявлений и прогноз вносит коморбидная патология, в первую очередь заболевания сердечно сосудистой системы (ССЗ), а также метаболическая патология (ожирение, сахарный диабет 2-го типа) [3].

Особое внимание привлечено к потенциально летальной форме АФС, проявляющейся фулминантным развитием мультиорганного тромбоза, которая впервые описана Рональдом Ашерсоном (Ronald A. Asherson) в 1992 г. [14] как «катастрофический» АФС (КАФС) [14, 15]. Не случайно некоторые авторитетные ревматологи предлагают называть КАФС синдромом Ашерсона, хотя это определение не нашло широкого распространения в медицинской литературе [16, 17]. В течение длительного времени российские ревматологи активно сотрудничали с профессором Р. Ашерсоном, который посещал Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (рис. 1).

Рис. 1. *Встреча профессора Р. Ашерсона с российскими ревматологами в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (2000 г.). Слева направо: Т.А. Лисицина, Е.Л. Насонов, Р.А. Ашерсон, З.С. Алекберова, Т.В. Попкова*

Большинство материалов, касающихся клинической характеристики КАФС, основано на данных регистра (CAPS (Catastrophic Antiphospholipid Syndrome) Registry), создание которого инициировано в 2000 г. [18–23]. КАФС относится к числу очень редких (орфанных) форм патологии, развивается у 1% пациентов с АФС [18, 24]; в год регистрируются примерно 90 новых случаев КАФС [25]. Сходная распространенность КАФС зарегистрирована в регистре APS ACTION (AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical

Trials and International Networking) [26]. В небольших сериях пациентов с АФС (около 300) частота КАФС колеблется от 2% [27] до 5% [28].

У большинства пациентов КАФС развивается в рамках ПАФС (60%), реже – ВАФС (30%), связанного с СКВ (30%) или другими заболеваниями (10%). Хотя в последние годы отмечается тенденция к более ранней диагностике и назначению агрессивной (иммуносупрессивной) терапии, летальность остается высокой: 37% – при КАФС, связанном с первичным АФС; 48% – при КАФС, ассоциирующемся с СКВ [23].

Несмотря на редкость, КАФС занимает немаловажную позицию в структуре «критических» форм аутоиммунной и гематологической патологии и наряду с другими тромбофилиями является показанием для перевода пациентов в отделение интенсивной терапии (ОИТ) с целью усиления активной антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии, проведения гемодиализа, плазмаобмена и при необходимости – других реанимационных мероприятий [29]. Статья открывает серию обзоров, посвященных тяжелым формам ИВРЗ, которые планируется подготовить для публикации в журнале «Научно-практическая ревматология», и приглашает ревматологов поддержать этот проект.

2. Классификационные критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома

Предварительные классификационные критерии КАФС предложены в 2002 г. [30–32] (табл. 1)

У пациентов с КАФС одновременно развиваются венозные и артериальные тромбозы крупных и мелких сосудов, но sine qua non (обязательное условие) КАФС считается мультиорганный микрососудистых тромбоз, который может быть определен как «микроангиопатический тромботический» шторм. По предварительным оценкам чувствительность критериев составляет 89%, а специфичность – 100% [33]. Следует особо подчеркнуть, что характеристика спектра клинических проявлений КАФС, послуживших основой для разработки критериев, базируется главным образом на ретроспективном анализе данных регистра КАФС, в который включена гетерогенная популяция пациентов, что не исключает статистического «смещения» (bias) результатов. Учитывая трудности диагностики КАФС в клинической практике, что связано с отсутствием специфических биологических маркеров в острый период заболевания, предложены диагностические алгоритмы, рассматривающие потенциальные сценарии этой патологии и позволяющие клиницистам заподозрить развитие КАФС, особенно возникающего как проявление ИВРЗ [34, 35].

Поскольку аФЛ являются обязательным лабораторным критерием КАФС, при интерпретации результатов их определения (при АФС в целом и при КАФС в частности) необходимо иметь в виду «ложноположительные» результаты (низкие титры аФЛ или аФЛ только IgM-изотипа по данным иммуноферментного метода), которые могут быть связаны с инфекциями, в том числе с вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [36–39], а выявление ВА – с антикоагулянтной терапией [34]. Напротив, в острую фазу КАФС или на фоне иммуносупрессивной терапии результаты определения аФЛ могут быть «ложноотрицательными» [40], что акцентирует внимание на необходимости забора биологического материала у пациентов до назначения терапии. Поскольку истинные «чувствительность» и «специфичность» определения аФЛ для диагностики КАФС не установлены, пациентам с подозрением на КАФС рекомендуется эмпирическая антикоагулянтная терапия до серологического подтверждения диагноза [41]. Следует принимать во внимание существование «серонегативного» варианта АФС/КАФС, при котором у пациентов выявляются не классические аФЛ (аКЛ или аβ2-ГПI IgG/IgM изотипов), а так называемые «некритериальные» аФЛ, реагирующие с широким спектром ФЛ-связывающих белков или ФЛ с «нейтральным» или «анионным» зарядом, а также аФЛ IgA-изотипа [42–44]. Примечательно, что обнаружение некоторых типов «некритериальных» аФЛ ассоциируется с развитием тромбозов у пациентов с COVID-19 в рамках так называемой «COVID-19-ассоциированной коагулопатии», по характеру клинических проявлений напоминающей КАФС [39]. Однако клиническое и патогенетическое значение «некритериальных» аФЛ при КАФС требует дальнейшего изучения. Для подтверждения развития микрососудистых тромбозов при КАФС рекомендуется тканевая биопсия, однако эта процедура обладает низкой чувствительностью, что в сочетании с технической сложностью, трудностью выбора адекватной зоны

Таблица 1. *Классификационные критерии катастрофического антифосфолипидного синдрома [32]*

1	Вовлечение трех или более органов, систем и/или тканей* (желательно инструментальное подтверждение окклюзии сосудов; вовлечение почек определяется как повышение уровня креатинина на 50%, артериальное давление >180/100 мм рт. ст., протеинурия >0,5 г/сут.)
2	Развитие полиорганных проявлений одновременно или в срок <1 нед.
3	Морфологическое подтверждение окклюзии сосудов по крайней мере одного органа или ткани (может быть представлено наряду с наличием признаков васкулита)**
4	Серологическое подтверждение наличия аФЛ – ВА или аКЛ (если у больного ранее не диагностировался АФС)**

Достоверный КАФС: наличие всех 4 признаков.

Вероятный КАФС:

1) все 4 признака, однако вовлечены только 2 органа, системы и/или ткани;

2) все 4 признака, за исключением серологического исследования (наличия аФЛ) 12 нед. назад;

3) 1-й, 2-й и 4-й признаки;

4) 1-й, 3-й и 4-й признаки и развитие 3-го случая тромбоза за период более недели, но менее месяца, несмотря на антикоагулянтную терапию.

Примечание: *аФЛ – антитела к фосфолипидам; ВА – волчаночный антикоагулянт; аКЛ – антитела к кардиолипину; * – как правило, клинические признаки тромбоза сосудов, подтверждаемые при необходимости методами визуализации, поражение почек определяется повышением уровня креатинина в сыворотке крови на 50%, тяжелой системной гипертензией (>180/100 мм рт. ст.) и/или протеинурией (>500 мг/сут.); ** – для гистологического подтверждения необходимо наличие существенных признаков тромбоза, хотя иногда могут выявляться признаки васкулита; ** – если у пациента ранее не был диагностирован антифосфолипидный синдром, лабораторное подтверждение требует, чтобы наличие антифосфолипидных антител было обнаружено по крайней мере в двух или более случаях с интервалом в 6 недель (не обязательно во время события) в соответствии с предложенными предварительными критериями для классификации определенного антифосфолипидного синдрома*

и риском осложнений (кровотечения, связанные с антикоагулянтной терапией и/или тромбоцитопенией) делает ее недостаточно приемлемой для клинической практики, особенно в острую фазу КАФС. Поэтому отсутствие данных биопсии (как и результатов определения аФЛ) не должно влиять на решение об эскалации антикоагулянтной терапии при подозрении на развитие КАФС на основании клинических данных. Следует также подчеркнуть, что современные критерии АФС (критерии Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2023 г.) [3] разработаны как классификационные, а не как диагностические и имеют ряд недостатков [45, 46], которые следует рассматривать в контексте критериев КАФС [31].

Таблица 2. *Спектр клинических проявлений катастрофического антифосфолипидного синдрома (по данным регистра катастрофического антифосфолипидного синдрома) [25]*

Проявления	Частота, %
Почки (*n*=518; 73%)	
– почечная недостаточность	77
– протеинурия	29
– артериальная гипертензия	24
– гематурия	16
Легкие (*n*=517; 60%)	
– острый респираторный дистресс-синдром	36
– легочные эмболии	26
– альвеолярные геморрагии	12
– отек легких	8
Центральная нервная система (*n*=515; 56%)	
– инсульт	40
– энцефалопатия	39
– судороги	15
– головные боли	8
Сердечно-сосудистая система (*n*=515; 50%)	
– сердечная недостаточность	44
– инфаркт миокарда	30
– васкулопатия	28
– эндокардит Либмана – Сакса	13
Кожа (*n*=517; 47%)	
– сетчатое ливедо	43
– кожный некроз	26
– кожные язвы	24
– пурпура	14
Печень (*n*=515; 39%)	
– увеличение печеночных ферментов	63
– гепатомегалия	10
– почечная недостаточность	9
– желтуха	7
Тромботическое поражение сосудов (*n*=515; 37%)	
– периферические венозные тромбозы	69
– периферические артериальные тромбозы	46
– тромбоз сосудов желудочно-кишечного тракта	24
– желудочное кровотечение	18

3. Клинические проявления катастрофического антифосфолипидного синдрома

КАФС поражает преимущественно женщин (70%) среднего возраста, но иногда встречается у детей и лиц пожилого возраста. Около половины пациентов страдают СКВ (чаще женщины среднего возраста) или имеют отдельные клинические и серологические (антиядерные антитела, антитела к нуклеосомам) признаки этого заболевания. Примечательно, что у многих пациентов КАФС может быть «первым» проявлением АФС [23]. Будучи системной тромбовоспалительной патологией, при КАФС тромбозы могут потенциально локализоваться в сосудах любых органах и калибра, что определяет полиморфизм клинических проявлений заболевания (табл. 2). Однако не все клинические симптомы КАФС связаны с тромботической окклюзией сосудов и могут ассоциироваться с развитием системного воспаления, цитопениями (тромбоцитопения, гемолитическая анемия) или иметь смешанную природу [47].

В рамках континуума клинического спектра и вариантов течения АФС представляет интерес недавно выделенная тяжелая форма этой патологии, которая получила экзотическое название «ужасный (terrible) АФС» (уАФС), не соответствующий классификационным критериям КАФС [48]. В основе выделения уАФС лежат данные о перманентном нарастании тяжести АФС и разработка двух индексов, отражающих тяжесть АФС: общего индекса АФС (aGAPSS, Global Antiphospholipid Syndrome Score) и индекса повреждения при тромботической форме АФС (DIAP, Damage Index for Thrombotic Antiphospholipid Syndrome) [49–54]. Кроме того, имеются данные о связи некоторых клинических проявлений АФС (поражение клапанов сердца, тромбоцитопения) с неблагоприятным прогнозом [55, 56]. Проведена стратификация пациентов с АФС в отношении риска «тяжести» этой патологии (табл. 3) с введением понятия «прорывное (breakthrough) событие», которое определяется как рецидивы тромбозов (без очевидных «триггерных» факторов или риска ССЗ), несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, потребности в назначении более 2 иммуномодулирующих препаратов или хирургическом лечении.

Среди 306 пациентов с ПАФС (исключены пациенты с ВАФС, акушерской патологией и «некритериальным» АФС) у 209 имела место тромботическая форма ПАФС, среди которых 27 (12,7%) пациентов соответствовали критериям уАФС. В клинической картине у пациентов с уАФС преобладали венозные и микрососудистые тромбозы, поражение клапанов сердца, тромбоцитопения, «тройная позитивность» при определении аФЛ (одномоментное обнаружение ВА, аКЛ и аβ2-ГПИ IgG-изотипа). Летальность у пациентов с уАФС (18,5%) была статистически значимо выше, чем у пациентов без уАФС (5,1%) (p=0,012), в первую очередь за счет классических проявлений АФС (18,5% против 1,9%; p<0,001), а частота резистентности к антикоагулянтной терапии (судя по частоте «прорывных событий») составила 81,4%. Идентифицировано четыре ключе-

Таблица 3. *Стратификация антифосфолипидного синдрома в зависимости от тяжести течения заболевания [по 48]*

«Умеренная» (низкая) тяжесть	«Промежуточная» тяжесть	Тяжелый	Ужасный	Катастрофический
Отсутствие рецидивов тромбоза	ТИА в отсутствие признаков поражения при МРТ	≥1 «прорывного» события ***или***	≥2 «прорывных» событий ***или***	Таблица 1
Рецидивы тромбоза на фоне только агрегантной терапии	Артериальный тромбоз в сочетании с риском ССЗ (АГ, дислипидемия, курение, СД2)	Потребность в 1 хирургической операции, связанная с осложнениями АФС, несмотря на адекватное лечение ***или***	Потребность в >2 хирургических операциях, связанная с осложнениями АФС, несмотря на адекватное лечение ***или***	
Отсутствие рецидивов тромбозов при назначении антикоагулянтов	Рецидивы венозных тромбозов на фоне низкодозовой антикоагулянтной терапии (НМГ 0,5 мг/кг 1 раз в день)	Проявления АФС, требующие лечение по крайней мере одним иммуномодулятором (РТМ, ВИГ или ПФ)	Проявления АФС, требующие лечения >1 иммуномодулятором (комбинированное лечение РТМ, ВИГ или ПФ и др.)	
Рецидивы тромбозов при отмене терапии или при низкой приверженности к лечению	Рецидивы артериальных тромбозов (или артериальных и венозных) на фоне приема прямых антикоагулянтов			
Отсутствие потребности в иммуномодулирующей терапии за исключением ГХ	Использование иммуномодуляторов (низкие дозы ГК и/или сБПВП)			
	Потребность в хирургическом лечении, связанном с осложнениями АФС при низкой приверженности к лечению			

Примечание: *ТИА – транзиторная ишемическая атака; МРТ – магнитно-резонансная томография; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; АФС – антифосфолипидный синдром; НМГ – низкомолекулярные гепарины; РТМ – ритуксимаб; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ПФ – плазмаферез; ГХ – гидроксихлорохин; ГК – глюкокортикоиды; сБПВП – стандартные базисные противовоспалительные препараты*

вых предиктора, вошедших в счет уАФС: тромбоцитопения (<500000 – 4 балла); поражение клапанов сердца (4 балла); микрососудистый тромбоз (3 балла); «тройная позитивность» по аФЛ (2 балла). Счет уАФС >6 баллов обладал положительной предсказательной ценностью78–82,5%, а счет <4 баллов – негативной предсказательной ценностью 96,9% в отношении диагноза уАФС.

4. Дифференциальный диагноз

Как уже отмечалось, ведущей клинической манифестацией КАФС является мультиорганный микрососудистых тромбоз, характерный для широкого круга тромбофилий различной природы (табл. 4), с которым необходимо проводить дифференциальную диагностику КАФС (табл. 5).

Таблица 4. *Спектр заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику катастрофического антифосфолипидного синдрома [57–60]*

Не связанные с акушерской патологией	Связанные с акушерской патологией
Первичные ТМА [61, 62]:	Преэклампсия и эклампсия
– тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;	Синдром HELLP [66]
– комплемент-опосредованная ТМА;	Острая печеночная недостаточность на фоне беременности
– ТМА, индуцированная лекарственными препаратами;	
– ГУС, индуцированные токсином Шигеллы	
Синдром ДВС	
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения [63]	
Сепсис	
Злокачественные новообразования	
Почечный склеродермический криз [64, 65]	
Синдром микроангиопатии, связанный с приемом лекарственных препаратов	
АНЦА-васкулит	
Эндокардит	
Фулминантная пурпура	
COVID-19-ассоциированная микроангиопатия [39]	

Примечание: *ТМА – тромботическая микроангиопатия; ГУС – гемолитико-уремический синдром; АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела; COVID-19 – coronavirus disease 2019; HELLP – haemolysis, elevated liver enzyme, low platelets*

Таблица 5. *Дифференциальная диагностика катастрофического антифосфолипидного синдрома и других «микроангиопатических гемолитических» заболеваний [59]*

Клиническая характеристика	КАФС	ТТП	ГУС	ГИТ	ДВС
Анамнез	Наличие АФС или СКВ	Наличие ТТП (наследственной или иммунной)	–		Инфекция, хирургия, беременность, опухоли
Триггеры	Инфекция, хирургия, беременность, опухоли, прием эстрогенов	Инфекция, хирургия, беременность, опухоли, прием эстрогенов	Инфекция Шигеллы и *E. coli*	Лечение гепарином	
Мультиорганное поражения	+	+	+	+	+
Преимущественное поражение органов	Почки, легкие, сердце, ЦНС	ЦНС, сердце, ЖКТ, почки	Почки, ЖКТ		Почки, легкие, кожа
Поражение сосудов	Мелкие и крупные	Мелкие	Мелкие	Мелкие и крупные	Мелкие и крупные
Тромбоцитопения	Умеренная/тяжелая	Умеренная	Умеренная	Умеренная	Умеренная/тяжелая
Фибриноген	Норма	Норма	Норма	Норма	Низкий
Ферритин	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Д-димер	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен	Повышен
Специфические лабораторные нарушения	аФЛ	Снижение концентрации ADAMTS13	Токсин Шигеллы	Антитела к PF-4	Снижение факторов свертывания
Шистоциты	+/–	+	+	+	+/–

Примечание: *КАФС – катастрофический антифосфолипидный синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; ГУС – гемолитико-уремический синдром; ГИТ – гепарин-индуцированная тромбоцитопения; ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; АФС – антифосфолипидный синдром; СКВ – системная красная волчанка; ЦНС – центральная нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; аФЛ – антифосфолипидные антитела; ADAMTS13 – a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13; PF-4 – platelet factor 4*

В спектр заболеваний, с которыми необходимо дифференцировать КАФС, входит и «COVID-19-ассоциированная коагулопатия», характеристика которой детально представлена в нашем обзоре [39].

5. Механизмы патогенеза

Патогенетические механизмы АФС, в расшифровке которых в последние годы отмечен существенный прогресс, детально рассмотрены в серии обзоров [5, 67–71] и будут обсуждены в первую очередь в аспекте обоснования перспектив патогенетической терапии КАФС.

5.1. Антитела к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим белкам

Центральный механизм тромбоза при АФС в целом и при КАФС в частности связан с гиперпродукцией широкого спектра антител к ФЛ-связывающим белкам с различной эпитопной специфичностью [5, 67]. Это отличает АФС, которая рассматривается как уникальная форма аутоиммунной тромбовоспалительной патологии, от других «микроангиопатических гемолитических» заболеваний, при которых патогенетическое значение аутоантител менее очевидно [57, 60, 72].

Среди них основное значение придают антителам, реагирующим с β2-ГПИ, и ФЛ-связывающему антикоагулянтному белку, участвующему в регуляции гемостаза [73]. Хотя функциональное значение самого β2-ГПИ при АФС до конца не известно, охарактеризовано около 12 механизмов тромбоза, потенциально связанных с β2-ГПИ. Установлено, что аФЛ при взаимодействии с β2-ГПИ изменяют его конформацию с формированием скрытого (cryptic) эпитопа, что приводит к усилению его связывания с клеточными мембранами эндотелиальных клеток (ЭК), тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов.

Образующиеся иммунные комплексы (ИК) β2-ГПИ/аβ2-ГПИ, связываясь с рецепторами ЭК (EPCR (endothelial protein C receptor), аннексином 2 и TLR 4 (Toll like receptor), запускают внутриклеточные сигнальные пути, модулирующие активацию ЭК, которая характеризуется гиперэкспрессией молекул адгезии и синтезом «провоспалительных» и «прокоагулянтных» цитокинов – интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (ФНО) α. Недавно было показано, что аФЛ реагируют в первую очередь с белковым комплексом EPCR/LBPA (lysobiphosphatic acid) и индуцируют синтез ТФ (тканевой фактор), тем самым обеспечивая связь между гиперпродукцией антител и тромбовоспалением.

Параллельно аФЛ, связываясь с α-цепью тромбоцитарного гликопротеина Ib (GPIbα, platelet glycoprotein Ib alpha chain) и аполипопротеин-Е рецептором 2 (apoER2, apolipoprotein E receptor 2), индуцируют активацию и агрегацию тромбоцитов, проявляющиеся синтезом тромбоксана А2 (ТХА2, thromboxane A2), ТФ и других «протромботических» медиаторов и опосредуемые факторами транскрипции, а именно фосфорилированием IRAK (interleukin 1 receptor-associated kinase) и активацией ядерного фактора каппа-бета (NF-ϰB , nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), которые рассматриваются как основные инициаторы коагуляционного каскада. Недавно установлено, что аФЛ, связываясь с TLR4 моноцитов и нейтрофилов, усиливают экспрессию ТФ, гиперпродукцию «провоспалительных» цитокинов и индуцируют формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs, neutrophil extracellular traps), участвующих в развитии тромбовоспаления [74–76]. Следует подчеркнуть, что нейтрофилы у пациентов с АФС имеют «провоспалительный» фенотип, характеризующийся гиперэкспрессией интерферон (ИФН)-стимулированных генов, молекул адгезии, включая гликопротеиновый лиганд Р-селектина 1 (PSGL1, P-selectin glycoprotein ligand 1), способствующий формированию сосудистых тромбов за счет усиления связывания нейтрофилов с ЭК стенки сосудов. В сыворотках пациентов с АФС отмечено увеличение уровня свободной

(cell-free) ДНК и других компонентов NET в крови и тканях. По нашим данным, в сыворотках пациентов с СКВ, вторичным и первичным АФС отмечено увеличение концентрации комплексов миелопероксидаза (МПО)/ДНК [77], которые рассматриваются как специфический биомаркер избыточного образования NETs [78]. При СКВ увеличение концентрации комплекса МПО/ДНК коррелировало с активностью СКВ, развитием гломерулонефрита, титрами антител к ДНК и гипокомплементемией, а при АФС не было связано с определенными клиническими проявлениями. В исследованиях других авторов при АФС выявлена корреляция между риском развития тромбозов, образованием NETs и резистентностью к активированному белку С, особенно у пациентов с «тройной позитивностью» по аФЛ [79]. Отмечена ассоциация «тромботического» подтипа АФС («тройная позитивность» по аФЛ и рецидивирующий тромбоз) с увеличением содержания компонентов NETs (цитруллинированный гистон H3 и комплекс МПО-ДНК) [80]. Гиперэкспрессия белка LILRA3 (leukocyte immunoglobulin like receptor A3), участвующего в регуляции иммунного ответа, положительно коррелирует с формированием комплексов МПО/ДНК и развитием тромботического субтипа АФС [81]. Особый интерес представляет тот факт, что у 45% пациентов с АФС идентифицирован новый тип аутоантител, реагирующих с компонентами NETs и ослабляющих их разрушение [82, 83], в определенной степени имитирующих антиядерные антитела [84].

В последние годы привлекается внимание к изучению антител, реагирующих с тромбоцитарным фактором 4 (ТФ4) [85]. Напомним, что ТФ4 (известный также как CXCL4) – «тетрамерный» хемокин, экспрессирующийся в мегакариоцитах и присутствующий в α-гранулах тромбоцитов. Впервые антитела к ТФ4 (аТФ4) были обнаружены при ряде иммунотробботических состояний, включая гепарин-индуцированную тромбоцитопению, иммунную тромботическую тромбоцитопению, индуцированную вакцинацией против вируса SARS-Cov-2, а также при тромботических осложнениях, связанных с аденовирусной инфекцией [86]. В последующих исследованиях было показано, что ТФ4, усиливая связывание аФЛ с β2-ГПI, участвует в образовании ИК β2-ГПI/ТФ4, ассоциирующихся с развитием венозных тромбозов и «тройной позитивностью» по аФЛ, а молекулярный механизм действия этого комплекса (как и аФЛ) опосредуется факторами транскрипции IRAK, NF-κB и p38 [87]. По данным недавних исследований, ТФ4 усиливает связывание β2-ГПI с NETs, что приводит к формированию «тримолекулярного» комплекса ТФ4:β2-ГПI:NET, участвующего в развитие иммунотробоза [88]. Предварительные данные свидетельствуют о способности моноклональных антител (мАТ) к ПФ4 блокировать тромбообразование *in vivo* и *in vitro*, что открывает перспективы в отношении совершенствования лечения тромбовоспалительных состояний [88].

Одним из универсальных последствий образования аФЛ, содержащих ИК, при АФС является активация системы комплемента (в первую очередь классического пути), ведущая к образованию анафилотоксинов (C5a-C9), обладающих мощным «прокоагулянтными» и «провоспалительными» эффектами [89, 90]. Роль активации системы комплемента в иммунопатогенезе АФС будет обсуждаться ниже.

Определенный вклад в развитие АФС может вносить гиперэкспрессия генов, регулирующих синтез ИФН типа I (ИФН типа I автограф), играющего важную роль в иммунопатогенезе СКВ и других аутоиммунных ревматических заболеваний [91–93]. Активация генов ИФН типа I имеет место при бессимптомном носительстве аФЛ и ПАФС, но в большей степени характерна для «системного» АФС, СКВ-АФС и особенно для СКВ без АФС [92]. Полагают, что качественный и количественный анализ ИФН типа I автографа может иметь значение для выделения субтипов АФС, которым целесообразно проведение терапии мАТ к рецепторам 1-го типа ИФН типа I (анифролумаб).

5.2. Механизмы развития рецидивов тромбоза

Хотя «тройная позитивность» по аФЛ в определенной степени ассоциируется с риском рецидивов тромбозов при АФС, только гиперпродукция аФЛ не позволяет объяснить быстрое развитие тромбозов, особенно фулминантного течения, характерного для КАФС. Это послужило основанием для формирования концепции «двойного удара (эффекта)» (double hit), постулирующего решающий вклад дополнительных механизмов (или «триггерных» стимулов), которые, однако, пока недостаточно охарактеризованы. Предварительные данные позволили идентифицировать спектр биологических маркеров, ассоциирующихся с риском рецидивов тромбоза при АФС [94], которые (наряду с «тройной позитивностью» по аФЛ) включают нарушение гликозилирования Fc- и Fab-фрагментов аФЛ [95], потенциально ведущее к нарастанию их «провоспалительного» потенциала, образование NETs и синтез антител к NETs, окислительный стресс, увеличение активности параоксаназы, гиперпродукцию «некритериальных» аФЛ, в том числе аФЛ против лизобисфосфатидиловой кислоты, комплекса фосфатидилсерин/протромбин (ФС/ПТ) и, что особенно важно, генетический полиморфизм белков, регулирующих активацию системы комплемента [89, 90]. Примечательно, что некоторые из этих факторов (образование NETs, синтез «некритериальных» аФЛ, активация системы комплемента и др.) связаны с риском развития «COVID-19-ассоциированной коагулопатии» [39].

Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство перечисленных выше маркеров ассоциируются с рецидивами тромбозов в рамках АФС, а не с развитием КАФС. Это позволяет предположить существование дополнительных факторов («тройной или множественный удар»), участвующих в иммунопатогенезе именно КАФС. Рассмотрим некоторые из них. Особый интерес представляет изучение роли системы комплемента [90, 96, 97], которая (как уже отмечалась) играет важную роль в развитии иммунотромбоза. Снижение концентрации C3-/C4-компонентов комплемента и увеличение концентрации мембраноатакующего комплекса (C5a-C9) в острую фазу КАФС отмечено во многих исследованиях [97]. У 60% пациентов с КАФС выявлены редкие герминальные варианты генов, связанных с регуляцией системы комплемента, включая семейство фактора H-комплемента (гомозиготная делеция *CFHR1-CFHR3*, *THBD* Pro501Leu) и рецептора комплемента 1 (*CR1* Ser1532Gly, *CR1* Val1675Leu, *CFHR4* Arg287His и вариант акцептора сплайсинга *CR1*) [98]. Недавно N. Ranjan и соавт. [99] с использованием мультиомиксного анализа выявили снижение экспрессии *CR1* на эритроцитах пациентов с КАФС, ассоциирующееся с гиперметилированием промотора *CR1* гена. Это свидетельствует

об участии эпигенетического механизма в развитии дефектов регуляции комплемента. Идентифицирован новый полиморфизм (*rs202148801*), ассоциирующийся с ослаблением экспрессии *CR1* и увеличением комплемент-опосредуемой гибели клеток.

В патогенезе АФС [100], как и других аутоиммунных заболеваний [101–105], центральное место занимают нарушения В-клеточного иммунитета, характеризующиеся гиперпродукцией аутоантител, ИК, провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, динамической генерализацией хронического воспаления. Популяции В-клеток при аутоиммунных заболеваниях разделяются на различные иммунологические субкатегории, основными из которых являются экстрафолликулярный/ИФН, герминативный центр/плазматические клетки (ПК), зависимые от ингибитора фактора активации В-лимфоцитов (BAFF, B cell activating factor belonging to the TNF family). Антигенная активация В-клеточных рецепторов стимулирует созревание В-клеток, ведущее к образованию плазмабластов (ПБ), трансформирующихся в ПК, которые синтезируют аутоантитела. При этом ПК и ПБ преимущественно локализуются в тканевых компартментах (костный мозг, селезенка, лимфатические узлы, соединительная ткань) и только в небольшом количестве циркулируют в периферической крови. Тем не менее, анализ субпопуляций В-клеток в периферической крови, отражающий антигенную стимуляцию, цитокин-индуцированную дифференцировку, аберрантную динамику структуры герминативных (зародышевых) центров, позволяет рассматривать их как чувствительный индикатор активации иммунной системы.

Сведения о субпопуляциях В-клеток при АФС немногочисленны. У пациентов с ПАФС отмечено увеличение уровня $CD5^{+}$В-клеток [106–108], «наивных» В-клеток [108], «переходных» В-клеток [108], В-клеток с «двойной негативностью» [110], ПБ [109, 110] и снижение «непереключенных» В-клеток памяти [109, 111], «переключенных» В-клеток памяти [109, 111] и регуляторных В-клеток [109]. Особый интерес привлекают ПБ, которым придают важное значение в развитии аутоиммунной патологии [112–114]. Хотя при АФС (в отличие от СКВ) четкая ассоциации между уровнем ПБ и клиническими проявлениями отсутствует, при ПАФС получены данные о связи увеличения их уровня с активацией генов ИФН типа I [109], а также с числом циркулирующих регуляторных и фолликулярных «хелперных» Т-клеток [110], что совпадает с данными, касающимися этих параметров при СКВ [115].

Представляет интерес изучение В-клеточных цитокинов, один из которых – BAFF – синтезируется миелоидными клетками и относится к числу важных медиаторов «цитокиновой» регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток [116]. У пациентов с АФС и СКВ отмечены увеличение сывороточной концентрации BAFF и гиперэкспрессия мРНК BAFF в моноцитах, ассоциирующаяся с высокими значениями индекса aGAPSS, отражающего риск развития тромбозов [107, 117].

6. Фармакотерапия катастрофического антифосфолипидного синдрома

В настоящее время активно обсуждаются подходы к прецизионной (персонифицированной) терапии АФС [118, 119] с использованием искусственного интеллекта [120] и на этой основе – к реализации концепции «лечение до достижения цели (treat-to-target) [121], направленной на достижение ремиссии, которую при АФС в первую очередь следует рассматривать как отсутствие рецидивов тромбозов. Следует особо подчеркнуть, что реализация этой стратегии при ИВРЗ во многом стала возможной благодаря разработке и внедрению широкого спектра генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой терапевтические мАТ или гибридные молекулы, селективно модулирующие ключевые механизмы иммунопатогенеза ИВРЗ [122, 123]. Перспективы инновационной терапии АФС обсуждены в серии обзоров [5, 118, 124–127]. Представленные выше данные транскриптомного анализа, позволившие идентифицировать некоторые молекулярные механизмы, отражающие гетерогенность АФС, создают предпосылки для персонификации терапии АФС. В дополнение к ним представляют интерес материалы транскриптомного анализа тромбоцитов, свидетельствующие о способности аβ2-ГПИ индуцировать активацию сигнального пути mTORC2 – Akt (mammalian target of the rapamycin complex 2), приводящего к увеличению уровня Sin1 (компонент mTORC2), дефицит которого подавляет аβ2-ГПИ-индуцированную активацию тромбоцитов [128]. Транскриптомное исследование биоптатов почек у пациентов с ПАФС и СКВ обнаружил молекулярное сходство этих заболеваний, проявляющееся активацией генов компонентов системы комплемента, ИФН типов I и II и NETs [129]. При анализе данных секвенирования РНК у пациентов с ПАФС в сочетании с анализом взвешенных сетей ко-экспрессии генов подтверждена роль системы комплемента их рецепторов в активации нейтрофилов [130]. При этом нейтрофилы пациентов с АФС экспрессируют гены ИФН, а mTOR регулируют синтез ИФН типа I плазмацитоидными дендритными клетками.

Изучается роль некодирующей РНК (нкРНК), в частности микроРНК, в регуляции тромбообразования при АФС. По данным метаанализа отмечены ассоциации hsa-mir-124-3p, hsa-mir-125b-5p, hsa-mir-125a-5p и hsa-mir-17-5p с АФС, проявляющегося артериальными тромбозами, а также hsa-mir-106a-5p, hsa-mir-146b-5p, hsa-mir-15a-5p, hsa-mir-222-3p и hsa-mir-451 – с АФС с преобладанием венозных тромбозов [131].

В то же время рекомендации, касающиеся лечения КАФС, были предложены более 20 лет назад и имеют существенные недостатки (низкий уровень доказательности – C/D), связанные с почти полным отсутствием сравнительных и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не только инновационных препаратов, но и стандартной антикоагулянтной терапии, которые крайне трудно организовать из-за редкости данной патологии и фенотипической гетерогенности пациентов [41, 118].

Очевидно, что при рассмотрении результатов фармакотерапии следует дифференцировать пациентов, у которых КАФС развился на фоне ПАФС, ВАФС, связанного с СКВ, и впервые возникшего КАФС.

6.1. Первая линия терапии

Антикоагулянтная терапия – «краеугольный камень» фармакотерапии АФС, однако у 30% пациентов наблюдается рецидивирование тромбозов [125, 127]. Антикоагулянтная терапия с использованием нефракционированного гепарина (НФГ), реже – низкомолекулярного гепарина,

занимает центральное место в лечении КАФС в острый период болезни, улучшая жизненный прогноз у пациентов [23, 132, 133]. Полагают, что НФГ обладают не только антикоагулянтными, но и антивоспалительными механизмами действия, например, за счёт подавления синтеза и биологических эффектов «провоспалительных» цитокинов и активации системы комплемента [134]. У пациентов с АФС НФГ в лечебной дозе инициируется на фоне лечения антагонистами витамина К (АВК), а у пациентов с впервые развившимся КАФС АВК назначаются сразу после завершения гепаринотерапии. АВК является основным методом лечения пациентов с АФС, который ведет к снижению риска артериальных тромбозов, превосходя в этом отношении прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) [135, 136].

Глюкокортикоиды (ГК) рекомендуется назначать в виде внутривенных инфузий метилпреднизолона (0,5–1 мг/кг 3 раза в сутки) или преднизолона (1 мг/кг/сут.) до клинического улучшения с постепенной отменой, желательно в течение 4–6 нед. [137]. Следует подчеркнуть, что в ревматологии накоплен огромный позитивный опыт применения ГК для лечения «критических» осложнений ИВРЗ, что определяется широким спектром противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов этого класса препаратов [138].

Важное место отводится терапевтическому аферезу (ТА), который включает группу методов, направленных на удаление из крови патологических субстанций (продукты разрушения клеток, в частности NETs, патогенные антитела, ИК, «провоспалительные» медиаторы). Наиболее широко применяемыми методами ТА при КАФС являются плазмаобмен (ПО) [139–144]. Данные, касающиеся применения других методов ТА (каскадный плазмаферез и иммуносорбция с использованием белка А и других лигандов) при КАФС, отсутствуют. При КАФС (как и при других ИВРЗ) ПО рекомендуется использовать не изолированно, а как компонент «тройной терапии» [137], в течение времени, необходимого до клинического улучшения.

Определенное место занимает лечение внутривенным иммуноглобулином (ВИГ) [145, 146], представляющим собой полиспецифический IgG, получаемый из плазмы здоровых доноров (5000–10000 человек). Универсальный механизм действия ВИГ связан с присутствием в составе нормального IgG так называемых «естественных» (natural) антител и антиидиотипических антител (распознают антигенсвязывающий участок молекулы IgG, локализованный в Fab-фрагменте), которые обладают способностью блокировать эффекты патогенных аутоантител. Другие механизмы действия ВИГ связаны с ингибицией синтеза аутоантител и образования мембраноатакующего комплекса (C5b-9) системы комплемента [145]. При КАФС введение ВИГ наиболее оправдано у пациентов с цитопениями и при ограничениях для проведения ПО (гемодинамическая нестабильность, проблемы с сосудистым доступом) [23, 137]. Ориентировочная доза ВИГ составляет 2 г/кг в течение 2–5 сут., затем 400 мг/кг в течение 5 сут.

По предварительным данным, комбинированная терапия антикоагулянтами и ГК в комбинации с ПО и/или ВИГ («тройная» терапия) приводит к увеличению выживаемости пациентов – до 72% и 82% соответственно [147]. По мнению авторитетных экспертов, «тройную» терапию необходимо инициировать уже на самом раннем этапе при подозрении на развитие КАФС [41, 148, 149].

В качестве важного базового (но не жизнеспасающего) компонента терапии СКВ и АФС следует рассматривать гидроксихлорохин (ГХ), длительный прием которого, согласно рекомендациям EULAR, показан всем пациентам с СКВ [150] и, благодаря многочисленным плейотропным антивоспалительным и антитромботическим эффектам [151–156], – потенциально всем пациентам АФС. Это подтверждается данными клинических исследований, установивших, что лечение ГХ ассоциируется со снижением риска развития новых эпизодов тромбозов у пациентов с ПАФС [157].

6.2. Вторая линия терапии

Активно изучается эффективность анти-В-клеточной терапии, в первую очередь ритуксимаба (РТМ) – химерных мАТ к трансмембранному В-клеточному белку CD20, индуцирующих деплецию (истощение) В-клеток [158–160]. РТМ зарегистрирован для лечения ревматоидного артрита, системных васкулитов, связанных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, и вульгарной пузырчатки и классифицируется как анти-В-клеточный препарат «первого поколения». В настоящее время РТМ репозиционирован для лечения (off-label) более 200 аутоиммунных заболеваний (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [161].

Результаты исследований эффективности РТМ при АФС и КАФС, в которые вошли небольшие группы пациентов, суммированные с серии обзоров [162, 163], в целом положительные, но не всегда сопровождаются снижением уровня аФЛ [164, 165]. Общепринятая схема лечения РТМ – 1 г (внутривенно), или 375 мг/кг, в 1-й и 14-й дни каждую неделю в течение 4 недель.

При оценке эффективности РТМ (и других мАТ к В-клеткам) необходимо принимать во внимание механизмы В-клеточной аутоиммунной патологии, не связанные с синтезом аутоантител (например, подавление гиперпродукции провоспалительных цитокинов). По данным D. Erkan и соавт. [164], на фоне лечения РТМ отмечен положительный эффект в отношении некоторых «некритериальных» проявлений АФС (кожные язвы, когнитивные нарушения и др.). В то же время недостаточная эффективность терапии может быть связана с объективными факторами: персистенция «аутоиммунных» В-клеток в зоне локальной иммунной активации (immunological niches), не доступной для взаимодействия с мАТ [166, 167]; участие ПБ и коротко живущих и длительно живущих ПК, не экспрессирующих CD20; характеристики самих мАТ, определяющие низкую способность индуцировать деплецию В-клеток [168]. Предполагается, что при определенных эндотипах АФС синтез аФЛ может быть в большей степени связан с участием CD20-негативных ПБ, которые устойчивы к деплеции мАТ, в отличие от популяций В-клеток, экспрессирующих CD20 [169]. В частности, было показано, что у пациентов с КАФС, получавших РТМ, не отмечалось рецидивов тромбозов в отсутствии снижения уровня аФЛ [165]. В другом исследовании установлен длительный (4 года) эффект терапии РТМ в отношении резистентной тромбоцитопении [170]. В то же время в наиболее крупной серии клинических наблюдений пациентов с АФС (n=31) установлено, что на фоне лечения РТМ отмечается статистически значимый положительный эффект

(полная или частичная ремиссия) у 80% пациентов в отношении цитопении, развития КАФС, нефропатии, рецидивов тромбоза, кожных язв, в меньшей степени – в отношении легочных геморрагий и неврологических проявлений [171], однако большинство пациентов получали фоновую «тройную» терапию, что потенциально могло повлиять на полученные результаты. Примечательно, что клинический эффект ассоциировался со снижением уровней IgM аКЛ и IgG/IgM аβ2-ГПИ и ВА, в отличие от пациентов с персистенцией аФЛ в сыворотке. Описан случай успешного применения РТМ у пациента с АФС-ассоциированным «нарастающим» инсультом, несмотря на стандартную антикоагулянтную терапию [172]. Все эти данные позволили включить РТМ в рекомендации EULAR для лечения «рефрактерного» КАФС [173].

Фундаментальная роль активации системы комплемента в развитии КАФС привлекла внимание к применению препарата экулизумаб (ЭКЗ), представляющего собой гуманизированные мАТ, блокирующие С5а-компонент комплемента и образование мембраноатакующего комплекса [174]. В настоящее время ЭКЗ зарегистрирован для лечения атипичного гемолитико-уремическиого синдрома, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, тяжелых форм миастении и оптического нейромиелита. Накапливаются материалы, свидетельствующие об определенных перспективах применения ЭКЗ при КАФС в отношении снижения риска развития тромбозов [175–180]. Схема лечения ЭКЗ включает введение насыщающей дозы 900 мг/нед. в течение 4 нед. и поддерживающей дозы 1200 мг каждые 2 нед. до развития клинического улучшения.

6.3. Третья линия терапии (экспериментальная терапия)

Крупнейшее достижение фармакотерапии онкогематологических, а совсем недавно и аутоиммунных, болезней связано с применением CAR-T-клеточной (chimeric antigen receptor) терапии [181, 182], разработанной для лечения рефрактерных лимфом. Напомним, что основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень на мембране В-клеток, в большинстве случаев CD19 и BCMA (B cell maturation antigen). В отличие от мАТ к В-клеткам, эффекты CAR-T-клеток совмещают взаимодействие с антигеном и эффекторную функцию, не зависящую от их цитотоксической активности, активно мигрируют в органы-мишени, что обеспечивает эффективную деплецию В-клеток как в кровяном русле, так и в костном мозге, лимфатических узлах и тканях [166, 167]. В серии исследований продемонстрирована высокая эффективность CAR-T-клеточной терапии у пациентов с СКВ и другими аутоиммунными заболеваниями [182, 183]. Предварительные данные свидетельствуют об эффективности CAR-T-клеточной терапии при АФС (главным образом развившегося на фоне лимфом) и иммунных цитопениях [184–187].

Разработано мАТ к CD38 даратумумаб (daratumumab), которое вызывает деплецию злокачественных ПК у пациентов с множественной миеломой. CD38 – гликопротеин, экспрессирующийся на ПБ, длительно живущих и коротко живущих ПК [188]. Установлено, что мАТ к CD38 эффективны при широком круге аутоиммунных заболеваний, резистентных к стандартной терапии [189]. Описан пациент с ПАФС с рецидивирующим тромбозом, у которого после введения даратумумаба отмечены нормализация циркулирующих ПБ, снижение уровня IgG аКЛ и IgG β2-ГПИ и отсутствие повторных эпизодов тромбозов в течение 2 лет наблюдения [190]. В настоящее время инициировано РКИ DARE-APS (фаза I/фаза II), посвященное оценке эффективности и безопасности этого препарата при АФС.

Белимумаб (БЛМ) – человеческие мАТ к BAFF, первый «таргетный» ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ [191, 192]. БЛМ предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами, экспрессирующимися на аутореактивных «переходных» (transitional) и наивных В-клетках, что приводит к подавлению характерной для СКВ В-клеточной гиперреактивности. Применение БЛМ способствует достижению и поддержанию ремиссии у пациентов с СКВ, снижению потребности в терапии ГК и необратимых органных повреждений [192]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная «таргетная» комбинированная терапия), обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающие и синергические механизмы действия этих препаратов, а также увеличение синтеза BAFF на фоне индуцированной РТМ деплеции В-клеток [192, 193]. О потенциальном положительном действии БЛМ при АФС свидетельствуют данные экспериментальных исследований на мышах (NZBxNZW F1) с волчаночноподобной патологией, продемонстрировавших снижение частоты развития связанного с тромбозом инфаркта миокарда при блокировании BAFF-рецептора [194]. Положительные результаты применения БЛМ продемонстрированы у 2 пациентов с АФС, в первом случае – с легочными геморрагиями, во втором – с кожными язвами. Отмечен стероид-сберегающий эффект, но отсутствует влияние на уровень аФЛ [195]. Напротив, у другого пациента с КАФС на фоне лечения БЛМ отмечено значительное снижение уровня аФЛ [196]. Материалы клинических наблюдения свидетельствуют об эффективности БЛМ при рефрактерной АФС-ассоциированной тромбоцитопении [197–200]. Post hoc анализ данных РКИ, касающихся применения БЛМ при СКВ, продемонстрировал снижение уровня аФЛ, но только у пациентов, получавших терапию ГХ [201]. Предварительные материалы исследования BLAST (BeIilumab Antiphospholipid syndrome Trial) свидетельствуют об эффективности БЛМ у 80% пациентов с «рефрактерным» и/или «некритериальным» АФС.

На основании результатов экспериментальных исследований определенные перспективы связывают с применением ингибиторов протеинкиназы mTOR, активация которого ассоциируется с развитием воспаления и гиперкоагуляции при АФС [202]. Имеются данные о том, что ингибитор mTOR – сиролимус (рапамицин) – предотвращал развитие АФС-нефропатии у пациентов, нуждающихся в пересадке почки [203].

Обсуждается потенциальная возможность использование ингибиторов NET, включая агонисты рецепторов аденозина (дефибротид и дипиридамол) [204].

Обсуждение

Процессы воспаления и свертывания крови относятся к числу центральных механизмов защиты организма от потенциально патогенных механических и биологических воздействий факторов внешней и внутренней среды. Однако неконтролируемое воспаление приводит

к гиперкоагуляции, подавлению антикоагуляции и нарушению разрешения (resolution) воспаления. Гиперкоагуляция, в свою очередь, способствует хронизации воспаления. Все это вместе взятое составляет основу взаимосвязанных патологических процессов, определяющихся как «иммунотромбоз» (immunothrombosis) и «тромбовоспаление» (thromboinflammation) [205, 206]. Термин «иммунотромбоз» отражает роль иммунной системы в формировании тромба, а «тромбовоспаление» – ответный (reciprocal) вклад иммунного ответа в этот процесс. Оба эти процесса рассматриваются как универсальные патогенетические механизмы широко распространенных острых и хронических заболеваний, в том числе атеротромбоза, ИВРЗ и COVID-19 [206]. Проблемы иммунотромбоза и тромбовоспаления являются предметом интенсивных клинических и фундаментальных исследований в направлении как расшифровки механизмов взаимосвязи тромбоза и воспаления, так и разработки новых персонифицированных подходов к антикоагулянтной и антивоспалительной фармакотерапии. Она привлекла особое внимание в период пандемии COVID-19 [39], потенциально смертельным осложнением которого является «COVID-19-ассоциированная коагулопатия», нередко как проявление «цитокинового» шторма [39, 207]. К ярким прототипам тяжелой формы тромбовоспаления, связанной с аутоиммунными механизмами («аутоиммунное» тромбовоспаление), относится АФС.

Несмотря на многолетние интенсивные исследования, проблема АФС далека от разрешения. Наряду с совершенствованием диагностики одной из актуальных задач остается разработка подходов к прогнозированию риска развития КАФС как в общей популяции пациентов с аутоиммунными заболеваниями, так и у пациентов с ПАФС и ВАФС, в первую очередь в аспекте идентификации «триггерных» механизмов, индуцирующих развитие «коагуляционного» шторма.

Данные генетических исследований свидетельствуют о нарастании риска тяжелого АФС и, вероятно, КАФС у пациентов с дефектами регуляции системы комплемента [97, 98]. Наряду с мутациями генов системы комплемента привлекают внимание генетические варианты, ассоциирующиеся с артериальным тромбозом при АФС и более тесно связанные с механизмами активации тромбоцитов, ЭК и фибринолиза, чем с классическими коагуляционными генетическими мутациями (фактор Лейдена, протромбин G202110A) [208].

В отношении аутоиммунной природы АФС принципиальное значение имеет углубленная характеристика нарушений В-клеточного иммунитета, а именно расшифровка преобладающих механизмов активации В-клеток, роли ПБ и ПЛ, не экспрессирующих «мишеневые» В-клеточные мембранные белки (CD19 и CD20), и спектра «патогенных» аутоантител в рамках фундаментальной проблемы «аутоантительного реактома» [209]. В настоящее время охарактеризовано несколько типов аутоантител, ассоциирующихся с риском рецидивов тромбозов при АФС. К ним относятся антитела к ФС/ПТ, домену I β2-ГПИ, компонентам NETs, ТФ4 и аФЛ изотипа IgA. В этом контексте привлекает внимание нарушение посттрансляционной модификации (гликозилирование) IgG антител, влияющей на их патогенный потенциал [210].

К перспективными биомаркерам, отражающим связь между воспалением, тромбозом и атеротромбозом, относятся микроРНК, некоторые типы которых ассоциируются с «тяжестью» АФС [211]. Как и при других ИВРЗ, важную роль в патогенезе АФС могут играть нарушения кишечной микробиоты [212] в сочетании с персистенцией вирусных и бактериальных инфекций как «триггерных» факторов гиперпродукции аФЛ и тромбовоспаления. Привлекает внимание вирус Эпштейна – Барр [213], который при СКВ индуцирует репрограммирование функции аутоантиген-реактивных В-клеток в антиген-презентирующие клетки, поддерживающие Т-клеточный системный аутоиммунный ответ [214].

Можно полагать, что особенности дисрегуляции В-клеточного иммунного ответа, патология микробиома, эпигенетические нарушения и особенно дефекты генов системы комплемента и др. могут выступать в роли важных дополнительных факторов («множественные удары»), способствующих развитию КАФС у пациентов с АФС.

Как уже отмечалось, АФС гетерогенная «тромбовоспалительная аутоиммунная патология», включающая несколько частично перекрещивающихся клинических фенотипов, характеризующихся универсальными механизмами патогенеза (активация/дисфункция ЭК, тромбоцитов, моноцитов и нейтрофилов, системы комплемента и коагуляции) [215], в то время как изучение эндотипов (субтип с уникальными патогенетическими механизмами) и тератипов (эндотип, характеризующий «ответ» на специфическую «таргетную» терапию) АФС только начинается.

Определенная эффективность анти-В-клеточной терапии с использованием РТМ в отношении как иммунных цитопений, так и, вероятно, тромбозов и других проявлений АФС, в том числе у пациентов с КАФС, позволяет рассматривать «деплецию» аутореактивных В-клеток в качестве перспективного направления иммунотерапии этого заболевания. Наряду с РТМ в будущем представляет несомненный интерес изучение эффективности при КАФС мАТ CD20 «второго поколения» (окрелизумаб и др.) и «третьего поколения» (обинутузумаб), для которых характерны низкая иммуногенность, длительный период полувыведения, модификация Fc-фрагмента молекулы IgG, что в целом обеспечивает более выраженную по сравнению с РТМ деплецию В-клеток и позволяет преодолеть резистентность к РТМ [216]. В этом ряду важное место может занять отечественный анти-CD20 В-клеточный препарат дивозилимаб (Ивлизи, Компания БОКАД) – гуманизированое афукозилованное мАТ к CD20; в России он разрешен к применению при рассеянном склерозе [217] и системной склеродермии [218].

Наряду с «традиционной» CAR-T-клеточной терапией, направленной на элиминацию CD19/BCMA (B cell maturation antigen) В-клеток, большие перспективы имеет разработка CAAR-T (chimeric autoantigen T cell receptor) клеток, взаимодействующих с аутореактивными В-клетками, потенциально участвующими в синтезе аутоантител. Сконструированы CAAR-T-клетки, экспрессирующие «антительный» рецептор, связывающийся с β2-ГПИ, индуцирующий селективную деплецию В-клеток, синтезирующих аβ2-ГПИ [219]. Представляет несомненный интерес и применение нового класса препаратов – биспецифических активаторов Т-клеток (BiTE, bispecific T-cell engagers), распознающих CD19 на В-клетках и CD3, экспрессирующихся на Т-клетках. Их эффект опосредуется формированием «иммунологического синапса», позволяющего активированным $CD3^+$ Т-клеткам, вызывать более

выраженную деплецию В-клеток, чем при использовании мАТ [220, 221].

В дополнение к БЛМ разрабатываются альтернативные препараты, вызывающие антицитокиновую модуляцию функциональной активности В-клеток. К ним относится телитацицепт (telitacicept), рекомбинантный белок, ингибирующий BAFF и APRIL (A Proliferation-Inducing Ligand), который продемонстрировал определенную клиническую эффективность при СКВ [222] и проходит РКИ (фаза II) у пациентов с «некритериальными» проявлениями АФС. В перспективе привлекает интерес препарат ианалумаб (ianalumab) – мАТ к BAFF-рецепторам с «двойным» механизмом действия: блокада передачи сигналов, опосредуемых BAFF-рецепторами, и специфическая «деплеция» В-клеток, экспрессирующих BAFF [223]. В настоящее время препарат получил предварительную регистрацию для лечения синдрома Шегрена, продемонстрировал эффективность при иммунной тромбоцитопении (в том числе и при ИВРЗ) [224,225], и с успехом завершил фазу II РКИ при СКВ [226], в которой приняли участие сотрудники ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Важное направление терапии КАФС связано с применением ингибиторов комплемента с использованием ЭКЗ (мАТ к С5а), при назначении которого критическое значение имеет ранняя инициация терапии до развития необратимого повреждения органов (в первую очередь почек) [178, 179, 227]. Представляют несомненный интерес перспективы применения селективного ингибитора С5а, авакопана (avacopan), продемонстрировавшего высокую эффективность у пациентов с системными васкулитами, связанными с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител [228].

Воспаление, связанное с дисрегуляцией иммунитета, вносит существенный вклад в патогенез АФС [47, 68, 229]. У пациентов с АФС в посттромботический период отмечается увеличение сывороточной концентрации «провоспалительных» цитокинов, в том числе ИЛ-6, ассоциирующихся с «тройной» позитивностью по АФЛ, а наиболее высокий уровень цитокинов обнаружен у пациентов с гиперпродукцией нескольких типов аФЛ, включая «некритериальные» [230]. К сожалению, уровни цитокинов при КАФС (14% у всех пациентов) в этом исследовании специально не анализировались. По нашим данным, у пациентов с АФС отмечено увеличение концентраций высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и ИЛ-6, коррелирующих с поражением клапанов сердца [231]. У пациентов с COVID-19 предполагается эффективность ингибиторов ИЛ-6 в отношении снижения риска кардиоваскулярных осложнений, в том числе связанных с тромбозом [39, 232]. Однако до сих пор изучение эффективности «антицитокиновой» терапии при АФС и КАФС, за исключением ингибиторов ФНО-α (цертолизумаб) у пациенток с «акушерским» АФС [233–235], не привлекло внимание научного медицинского сообщества [68, 125, 149].

К важным направлениям рационального ведения пациентов с АФС и КАФС относится профилактика кардиоваскулярных осложнений, что нашло отражение в рекомендациях EULAR, касающихся ведения пациентов с СКВ и АФС [236], и суммировано в серии обзоров [237–239]. Фактором риска рецидивов тромбоза и неблагоприятного прогноза при СКВ наряду с аФЛ, активностью СКВ и почечной недостаточностью являются кардиометаболическая патология [240, 241]. Примечательно, что увеличение уровня аФЛ ассоциируется с риском кардиоваскулярных катастроф в популяции [242]. У пациентов с ПАФС и метаболическим синдромом отмечается увеличение концентрации лептина, ингибитора активатора плазминогена 1 и снижение уровня адипонектина, коррелирующее с биомаркерами воспаления (увеличение концентрации вчСРБ) [243]. В связи с этим привлекает внимание профилактическое применение у пациентов с АФС, имеющих риск кардиоваскулярных осложнений, препарата колхицин, который, ингибируя синтез провоспалительных цитокинов, подавляет «резидуальное» сосудистое воспаление и тем самым снижает риск сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с нормальным уровнем липидов на фоне лечения статинами [244, 245].

В последние годы началось изучение места антидиабетических препаратов – агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) [246–249] и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) [250] – в ревматологии. Многообразные плейотропные положительные кардиометаболические, иммуномодулирующие и антивоспалительные эффекты этих препаратов [251–254] послужили основанием для их репозиционирования для лечения ИВРЗ [255]. По данным эпидемиологического исследования, прием иНГЛТ-2 [256] и арГПП-1 [257] ассоциируется со снижением риска развития аутоиммунных заболеваний, в том числе ревматических. Лечение иНГЛТ-2 пациентов СКВ (в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа) приводит к снижению риска волчаночного нефрита, трансплантации почки, сердечной недостаточности и летальности [258, 259], а арГПП-1 – к снижению риска кардиоваскулярной патологии, прогрессирования поражения почек и летальности [260]. При ревматоидном артрите отмечено увеличение частоты венозных тромбозов [261], риск развития которых снижается на фоне приема арГПП-1 [262]. Примечательно, что у пациентов с ожирением и преддиабетом прием арГПП-1 ассоциируется с подавлением индуцированной ТХА2 активации тромбоцитов [263]. Эти данные, хотя и предварительные, позволяют рассматривать арГПП-1 и иНГЛТ-2 как важные компоненты комбинированной терапии АФС, направленной на минимизацию последствий коморбидной патологии, коррекцию нарушений иммунорегуляции и воспаления в целом.

Таким образом, клинической опыт ведения пациентов с КАФС, накопленный за последние 30 лет, в совокупности с данными фундаментальных исследований позволяет сформулировать основные позиции (алгоритмы), касающиеся тактики терапии этой сложной, ургентной патологии [41, 125]. Рекомендации дополнены нашими предложениями, которые акцентируют внимание на потенциальной возможности применения ингибиторов «провоспалительных» цитокинов в качестве терапии «спасения» (rescue), особенно при подозрении на развитие синдрома «цитокинового шторма». С целью профилактики кардиоваскулярной патологии у пациентов с КАФС, достигших ремиссии (отсутствие развития «новых» тромбозов), можно обсуждать назначение колхицина, в первую очередь у пациентов с ПАФС, имеющих клинико-инструментальные и лабораторные признаки «субклинического» (low grade) воспаления и при наличии у них в анамнезе острых коронарных событий. У пациентов с коморбидной кардиометаболической патологией можно обсудить возможность применения антидиабетических препаратов

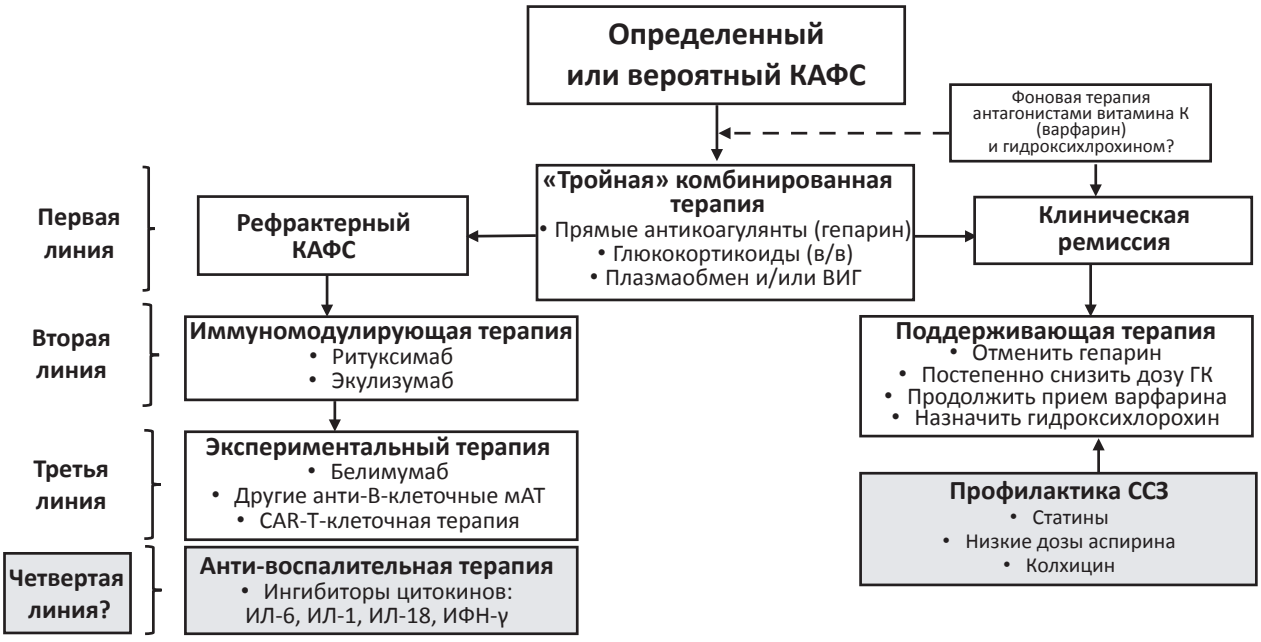


Рис. 2. *Алгоритм фармакотерапии катастрофического антифосфолипидного синдрома (КАФС) (по A. Ambati и соавт. [125] в авторской модификации (выделено серым)): в/в – внутривенно; ВИГ – внутривенный иммуноглобулин; ГК – глюкокортикоиды; мАТ – моноклональные антитела; ИЛ – интерлейкин; ИФН – интерферон; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания*

(ГПП1-РА и иНГЛТ-2), особенно при наличии у них ожирения и сахарного диабета 2-го типа (рис. 2).

Можно надеяться, что расширение данных клинических исследований и прогресс молекулярной биологии и иммунологии позволят расшифровать механизмы гетерогенности АФС и КАФС, что создаст предпосылки для профилактики и индивидуализации терапии этой патологии и других заболеваний человека тромбовоспалительной природы.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой № РК 125020501434-1.

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Клименко А.А., Николаева Е.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М.

Критический обзор и редактирование: Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Клименко А.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Knight JS, Branch DW, Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: Advances in diagnosis, pathogenesis, and management. *BMJ*. 2023;380:e069717. doi: 10.1136/bmj-2021-069717
2. Knight JS, Erkan D. Rethinking antiphospholipid syndrome to guide future management and research. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(6):377-388. doi: 10.1038/s41584-024-01110-y
3. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al.; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023;75(10):1687-1702. doi: 10.1002/art.42624
4. Решетняк ТМ. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):56-71. [Reshetnyak TM. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis and clinical manifestations (lecture). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):56-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
5. 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
6. Meroni PL, Borghi MO, Grossi C, Chighizola CB, Durigutto P, Tedesco F. Obstetric and vascular antiphospholipid syndrome: Same antibodies but different diseases? *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(7):433-440. doi: 10.1038/s41584-018-0032-6
7. Zuily S, Clerc-Urmès I, Bauman C, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, et al.; APS ACTION Investigators. Cluster analysis for the identification of clinical phenotypes among antiphospholipid antibody-positive patients from the APS ACTION Registry. *Lupus*. 2020;29(11):1353-1363. doi: 10.1177/0961203320940776
8. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Bertolaccini ML, Bertero MT, Rubini E, et al. Identifying phenotypes of patients with antiphospholipid antibodies: Results from a cluster analysis in a large cohort of patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1106-1113. doi: 10.1093/rheumatology/kez596

9. Ambati A, Ma F, Kmetova K, Navaz S, Hoy CK, Sarosh C, et al. Molecular stratification of antiphospholipid syndrome through integrative analysis of the whole-blood RNA transcriptome. *Arthritis Rheumatol.* 2026;78(5):1124-1133. doi: 10.1002/art.70021
10. Pine A, Butt A, Andreoli L, Knight JS, Gerosa M, Cecchi I, et al. Correction: A proteomic map of thromboinflammatory signatures in antiphospholipid syndrome: Results from Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking (APS ACTION) registry. *Front Immunol.* 2026;17:1807468. doi: 10.3389/fimmu.2026.1807468
11. Chen C, Zhang A, Cheng J, Yao Z, Meng J, Qin Y, et al. Identification of three distinct subgroups in antiphospholipid syndrome: Implication for sex differences and prognostic outcomes from a multicenter study. *Adv Sci (Weinh).* 2025;12(15):e2415291. doi: 10.1002/advs.202415291
12. Bitsadze V, Khizroeva J, Lazarchuk A, Salnikova P, Yagubova F, Tretyakova M, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Is it the same as an adult? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2024;37(1):2390637. doi: 10.1080/14767058.2024.2390637
13. Zajc Avramovic M, Avcin T. Antiphospholipid syndrome in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2024;38(3):101986. doi: 10.1016/j.berh.2024.101986
14. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19(4):508-512.
15. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: Epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus.* 2009;18(10):889-893. doi: 10.1177/0961203309106832
16. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid (Asherson's) syndrome. *Autoimmun Rev.* 2006;6(2):64-67. doi: 10.1016/j.autrev.2006.06.005
17. Piette JC, Cervera R, Levy RA, Nasonov EL, Triplett DA, Shoenfeld Y. The catastrophic antiphospholipid syndrome – Asherson's syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 2003;154(4):195-196.
18. Cervera R. CAPS registry. *Lupus.* 2012;21(7):755-757. doi: 10.1177/0961203312436866
19. Cervera R, Espinosa G. Update on the catastrophic antiphospholipid syndrome and the "CAPS Registry". *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(4):333-338. doi: 10.1055/s-0032-1304718
20. Cervera R; CAPS Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Update from the 'CAPS Registry'. *Lupus.* 2010;19(4):412-418. doi: 10.1177/0961203309361353
21. Cervera R, Bucciarelli S, Plasín MA, Gómez-Puerta JA, Plaza J, Pons-Estel G, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (CAPS) Registry Project Group (European Forum On Antiphospholipid Antibodies). Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of a series of 280 patients from the "CAPS Registry". *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):240-245. doi: 10.1016/j.jaut.2009.02.008
22. Bucciarelli S, Espinosa G, Cervera R. The CAPS Registry: Morbidity and mortality of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2009;18(10):905-912. doi: 10.1177/0961203309106833
23. 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
24. Gaspar P, Sciascia S, Tektonidou MG. Epidemiology of antiphospholipid syndrome: Macro- and microvascular manifestations. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(SI):SI24-SI36. doi: 10.1093/rheumatology/kead571
25. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Ceberio-Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1011-1018. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838
26. Sevim E, Zisa D, Andrade D, Sciascia S, Pengo V, Tektonidou MG, et al.; APS ACTION Investigators. Characteristics of patients with antiphospholipid antibody positivity in the APS ACTION international clinical database and repository. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2022;74(2):324-335. doi: 10.1002/acr.24468
27. Serrano R, Pons-Estel GJ, Espinosa G, Quintana RM, Reverter JC, Tassies D, et al. Long-term follow-up of antiphospholipid syndrome: Real-life experience from a single center. *Lupus.* 2020;29(9):1050-1059. doi: 10.1177/0961203320933009
28. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, et al. Longterm outcome of patients with primary antiphospholipid syndrome: A retrospective multicenter study. *J Rheumatol.* 2017;44(8):1165-1172. doi: 10.3899/jrheum.161364
29. Насонов ЕЛ, Лысенко МА, Мутовина ЗЮ, Загребнева АИ, Николаева ЕВ, Ананьева ЛП, и др. Перспективы терапии системных аутоиммунных ревматических заболеваний. Что необходимо знать врачам отделений интенсивной терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(2):109-125. [Nasonov EL, Lysenko MA, Mutovina ZYu, Zagrebneva AI, Nikolaeva EV, Ananyeva LP, et al. 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
30. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: International consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12(7):530-534. doi: 10.1191/0961203303lu394oa
31. 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
32. Cervera R, Asherson RA, Font J. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2006;32(3):575-590. doi: 10.1016/j.rdc.2006.05.002
33. Cervera R, Font J, Gómez-Puerta JA, Espinosa G, Cucho M, Bucciarelli S, et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1205-1209. doi: 10.1136/ard.2004.025759
34. Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev.* 2010;10(2):74-79. doi: 10.1016/j.autrev.2010.08.005
35. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G, Cabral AR, González EB, Erkan D, et al. Task force on catastrophic antiphospholipid syndrome (APS) and non-criteria APS manifestations (I): Catastrophic APS, APS nephropathy and heart valve lesions. *Lupus.* 2011;20(2):165-173. doi: 10.1177/0961203310395051
36. Smiyan S, Kuzmina G, Garmish O, Komorovsky R. Infection-triggered antiphospholipid syndrome: A critical overview. *Open Access Rheumatol.* 2025;17:173-183. doi: 10.2147/OARRR.S541224
37. Sciascia S, Radin M, Bazzan M, Montaruli B, Cosseddu D, Norbiato C, et al. Antiphospholipid antibodies and infection: Non nova sed nove. *Front Immunol.* 2021;12:687534. doi: 10.3389/fimmu.2021.687534
38. Sabaghian T, Kharazmi AB, Omidi F, Hajikhani B, Tehrani S, Mardani S, et al. Antiphospholipid antibodies and COVID-19: A systematic review of clinical implications. *Immun Inflamm Dis.* 2025;13(2):e70134. doi: 10.1002/iid3.70134
39. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ, Лила АМ, Ананьева ЛП, Лисицина ТА, и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(4):353-367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, Lila AM, Ananieva LP, Lisitsyna TA, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic dis-

eases: At the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(4):353-367 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-353-367
40. Di Giorgio A, Carnuccio C, Nesci A, De Stefano V, Santoliquido A. aPLs seroconversion in antiphospholipid syndrome: From definition to clinical relevance. *Thromb Res*. 2026;259:109622. doi: 10.1016/j.thromres.2026.109622
41. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2018;16(8):1656-1664. doi: 10.1111/jth.14192
42. Devreese KMJ. Noncriteria antiphospholipid antibodies in antiphospholipid syndrome. *Int J Lab Hematol*. 2024;46(Suppl 1):34-42. doi: 10.1111/ijlh.14268
43. Cabrera-Marante O, Pleguezuelo D, Garcinuño S, Naranjo L, Díaz-Simón R, Gil-Etayo FJ, et al. Criteria and non-criteria antiphospholipid antibodies in the different clinical forms of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2025;16:1636171. doi: 10.3389/fimmu.2025.1636171
44. Murray A, Campbell EJ, Clarke AE, Barber MRW, Pannu T, Fritzler MJ, et al. Non-criteria antiphospholipid antibody profiles and thrombotic outcomes in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2024;11(2):e001174. doi: 10.1136/lupus-2024-001174
45. Alijotas-Reig J, Miro-Mur F, Hoxha A, Khamashta MA, Shoenfeld Y. 2023 ACR/EULAR classification criteria for antiphospholipid syndrome: More lights rise but shade remains. *RMD Open*. 2025;11(3):e006014. doi: 10.1136/rmdopen-2025-006014
46. 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
47. Ambati A, Zuo Y, Knight JS. An update on inflammation in antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(2):89-97. doi: 10.1097/BOR.0000000000000926
48. Niznik S, Zaher T, Haj Yehia S, Shavit R, Weinstein S, Lifshitz Y, et al. Terrible APS – a newly defined variant of severe APS. *Front Immunol*. 2026;16:1721515. doi: 10.3389/fimmu.2025.1721515
49. Чельдиева ФА, Решетняк ТМ, Шумилова АА, Нурбаева КС, Черкасова МВ, Лила АМ, и др. Общий индекс антифосфолипидного синдрома (GAPSS) у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):546-553. [Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global antiphospholipid syndrome score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):546-553 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-546-553
50. Radin M, Sciascia S, Erkan D, Pengo V, Tektonidou MG, Ugarte A, et al.; APS ACTION. The adjusted global antiphospholipid syndrome score (aGAPSS) and the risk of recurrent thrombosis: Results from the APS ACTION cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):464-468. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.009
51. Barilaro G, Esteves A, Della Rocca C, Perez-Isidro A, Araujo O, Pires da Rosa G, et al. Predictive value of the adjusted Global Anti-Phospholipid Syndrome Score on clinical recurrence in APS patients: A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):1576-1585. doi: 10.1093/rheumatology/keac485
52. Amigo MC, Goycochea-Robles MV, Espinosa-Cuervo G, Medina G, Barragán-Garfias JA, Vargas A, et al. Development and initial validation of a damage index (DIAPS) in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome (APS). *Lupus*. 2015;24(9):927-934. doi: 10.1177/0961203315576858
53. Gaspar P, Fernandes ASM, Abrantes AM, Parreira I, Silva I, Silva RC, et al. Predictors of damage accrual and its impact on health-related quality of life of thrombotic antiphospholipid syndrome: Independent validation of the damage index for antiphospholipid syndrome (DIAPS). *Lupus*. 2024;33(7):716-727. doi: 10.1177/09612033241246360
54. Balbi GGM, Ahmadzadeh Y, Tektonidou MG, Pengo V, Sciascia S, Ugarte A, et al.; for AntiPhospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking (APS ACTION) Clinical Database and Repository (APS ACTION). Damage measured by Damage Index for Antiphospholipid Syndrome (DIAPS) in antiphospholipid antibody-positive patients included in the APS ACTION registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(3):772-779. doi: 10.1093/rheumatology/kead292
55. Shi Y, Zhao J, Jiang H, Huang C, Qi W, Song Y, et al. Thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome: Association with prognosis and clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;62(1):256-263. doi: 10.1093/rheumatology/keac264
56. Niznik S, Rapoport MJ, Avnery O, Kidon M, Shavit R, Ellis MH, et al. Heart valve disease in primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(5):1397-1402. doi: 10.1093/rheumatology/kead399
57. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic APS in the context of other thrombotic microangiopathies. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(1):482. doi: 10.1007/s11926-014-0482-z
58. Franchini M, Focosi D, Pezzo MP, Mannucci PM. Catastrophic thrombosis: A narrative review. *Semin Thromb Hemost*. 2025;51(3):312-321. doi: 10.1055/s-0044-1788790
59. 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
60. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: Lessons from the "CAPS Registry". *Med Clin (Barc)*. 2024;163(Suppl 1):S31-S35. doi: 10.1016/j.medcli.2024.02.011
61. 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
62. Hanna R, Gibney R, Boysen-Osborn M. Thrombotic microangiopathies. *Emerg Med Clin North Am*. 2025;43(3):407-420. doi: 10.1016/j.emc.2025.03.008
63. Han G, Song S, Wan S, Wang M, Zhou D, Ji X, et al. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis in patients with or without a thrombophilia background: A systematic review involved 602 cases. *Int J Vasc Med*. 2025;2025:9338124. doi: 10.1155/ijvm/9338124
64. 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
65. Aterini L, Gallo M, Vadalà B, Aterini S. Thrombotic microangiopathy and multiple organ failure in scleroderma renal crisis: A case report. *Cureus*. 2023;15(8):e44322. doi: 10.7759/cureus.44322
66. Giannubilo SR, Marzioni D, Tossetta G, Ciavattini A. HELLP syndrome and differential diagnosis with other thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(4):352. doi: 10.3390/diagnostics14040352
67. Yang L, Guo R, Liu H, Chen B, Li C, Liu R, et al. Mechanism of antiphospholipid antibody-mediated thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2025;16:1527554. doi: 10.3389/fimmu.2025.1527554
68. Ducker CB, Preece MV, Pericleous C, Laffan M, Arachchillage DJ. Revisiting antiphospholipid syndrome: A thromboinflammatory disorder beyond clotting. *Blood Rev*. 2026:101364. doi: 10.1016/j.blre.2026.101364

69. Zhu QN, Qi XB, Ren SW, Li YY, Yan ZW, Sun Y, et al. Novel advances on pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, and treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2025;16:1639065. doi: 10.3389/fimmu.2025.1639065
70. Richter P, Badescu MC, Rezus C, Ouatu A, Dima N, Popescu D, et al. Antiphospholipid antibodies as key players in systemic lupus erythematosus: The relationship with cytokines and immune dysregulation. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11281. doi: 10.3390/ijms252011281
71. 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
72. Hou M, Wu J, Li J, Zhang M, Yin H, Chen J, et al. Immunothrombosis: A bibliometric analysis from 2003 to 2023. *Medicine (Baltimore).* 2024;103(37):e39566. doi: 10.1097/MD.0000000000039566
73. McDonnell T, Wincup C, Buchholz I, Pericleous C, Giles I, Ripoll V, et al. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. *Blood Rev.* 2020;39:100610. doi: 10.1016/j.blre.2019.100610
74. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Решетняк ТМ, Алексанкин АП, Рубцов ЮП. Роль нетоза в патогенезе иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(5):513-530. [Nasonov EL, Avdeeva AS, Reshetnyak TM, Aleksankin AP, Rubtsov YuP. The role of NETosis in the pathogenesis of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):513-530 (In Russ.)]. https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-513-530
75. Butt A, Sharda A, Lee AI, Knight JS. Analytical review: Neutrophil extracellular traps and antiphospholipid syndrome. *Transfus Med Rev.* 2026;40(1):150909. doi: 10.1016/j.tmrv.2025.150909
76. Yalavarthi S, NaveenKumar SK, Knight JS. Neutrophils and monocytes in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Immunol.* 2026;100:102768. doi: 10.1016/j.coi.2026.102768
77. Reshetnyak T, Nurbaeva K, Ptashnik I, Kudriaeva A, Belogurov A Jr, Lila A, et al. Markers of NETosis in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(11):9210. doi: 10.3390/ijms24119210
78. Stoimenou M, Tzoros G, Skendros P, Chrysanthopoulou A. Methods for the assessment of NET formation: From neutrophil biology to translational research. *Int J Mol Sci.* 2022;23(24):15823. doi: 10.3390/ijms232415823
79. Foret T, Dufrost V, Salomon du Mont L, Costa P, Lakomy C, Lagrange J, et al. A new pro-thrombotic mechanism of neutrophil extracellular traps in antiphospholipid syndrome: Impact on activated protein C resistance. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(7):2993-2998. doi: 10.1093/rheumatology/keab853. PMID: 34791113.
80. Mazetto BM, Hounkpe BW, da Silva Saraiva S, Vieira-Damiani G, Dos Santos APR, Jacinto BC, Vaz CO, Mesquita GTV, Annichino-Bizzacchi JM, De Paula EV, Orsi FA. Association between neutrophil extracellular traps (NETs) and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 2022;214:132-137. doi: 10.1016/j.thromres.2022.05.001
81. Liu H, Li C, Shi H, Guo Y, Tang Y, Chen C, et al. Soluble LILRA3 is aberrantly expressed in antiphospholipid syndrome (APS) and is a potential marker of thrombotic APS. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(12):4962-4974. doi: 10.1093/rheumatology/keac192
82. Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Madison JA, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM, et al. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies and impaired neutrophil extracellular trap degradation in antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(12):2130-2135. doi: 10.1002/art.41460
83. Zuo Y, Navaz S, Tsodikov A, Kmetova K, Kluge L, Ambati A, et al.; Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking. Anti-neutrophil extracellular trap antibodies in antiphospholipid antibody-positive patients: Results from the Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networking clinical database and repository. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1407-1414. doi: 10.1002/art.42489
84. Pisetsky DS. Antibodies to neutrophil extracellular traps: Novel markers for the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(8):1331-1333. doi: 10.1002/art.42548
85. Müller L, Gebicka P, Handtke S, Schönborn L, Thiele T. Advances in our understanding of anti-PF4 related immunothrombosis. *Front Immunol.* 2026;16:1724207. doi: 10.3389/fimmu.2025.1724207
86. Greinacher A, Warkentin TE. Thrombotic anti-PF4 immune disorders: HIT, VITT, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023;2023(1):1-10. doi: 10.1182/hematology.2023000503
87. Villani F, Capozzi A, Ucci FM, Truglia S, De Michele M, Mancuso S, et al. Antigenic assessment for the β2-glycoprotein I/Platelet factor 4 complex in thrombotic patients with antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2026;16:1674181. doi: 10.3389/fimmu.2025.1674181
88. Field CO, Sarkar A, Bdeir K, Kim H, Yadav SK, Oberg J, et al. Antiphospholipid syndrome (APS) is a platelet factor 4 (PF4)-centric immunothrombotic disorder. *bioRxiv.* 2025:2025.11.07.687095. doi: 10.1101/2025.11.07.687095
89. Tagara S, Valsami S, Gavriilaki E, Kyriakou E, Grouzi E, Evangelidis P, et al. Activated complement system's impact in antiphospholipid syndrome thrombosis: From pathophysiology to treatment. *J Clin Med.* 2025;14(18):6672. doi: 10.3390/jcm14186672
90. Dragon Durey MA, Hamidi H, Darnige L. Complement in antiphospholipid syndrome, time to target? *Curr Opin Immunol.* 2025;96:102628. doi: 10.1016/j.coi.2025.102628
91. Насонов ЕЛ, Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
92. Cecchi I, Radin M, Barinotti A, Foddai SG, Menegatti E, Roccatello D, et al. Type I interferon pathway activation across the antiphospholipid syndrome spectrum: Associations with disease subsets and systemic antiphospholipid syndrome presentation. *Front Immunol.* 2024;15:1351446. doi: 10.3389/fimmu.2024.1351446
93. Nikolopoulos D, Loukogiannaki C, Sentis G, Garantziotis P, Manolakou T, Kapsala N, et al. Disentangling the riddle of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid syndrome: Blood transcriptome analysis reveals a less-pronounced IFN-signature and distinct molecular profiles in venous versus arterial events. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(9):1132-1143. doi: 10.1136/ard-2024-225664
94. Lambert M, Brodovitch A, Mège JL, Bertin D, Bardin N. Biological markers of high risk of thrombotic recurrence in patients with antiphospholipid syndrome: A literature review. *Autoimmun Rev.* 2024;23(6):103585. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103585
95. Liu T, Han J, Zhang R, Tang Z, Yi G, Gong W, et al. Characteristics of purified anti-β2GPI IgG N-glycosylation associate with thrombotic, obstetric and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):1243-1254. doi: 10.1093/rheumatology/keab416
96. Green D. Pathophysiology of antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2022;122(7):1085-1095. doi: 10.1055/a-1701-2809
97. Venturelli V, Maranini B, Tohidi-Esfahani I, Isenberg DA, Cohen H, Efthymiou M. Can complement activation be the missing link in antiphospholipid syndrome? *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(12):3243-3254. doi: 10.1093/rheumatology/keae178
98. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863
99. Ranjan N, Cole MA, Gerber GF, Crowther MA, Braunstein EM, Flores-Guerrero D, et al. Genetic and epigenetic dysregulation of CR1 is associated with catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(12):2034-2048. doi: 10.1016/j.ard.2025.07.016

100. Laht B, Timilsina S, Gershwin ME, Uibo R. B cell tolerance and obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2025;68(1):55. doi: 10.1007/s12016-025-09064-z
101. Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(5):303-315. doi: 10.1038/s41584-019-0211-0
102. Pouw JN, Leijten EFA, van Laar JM, Boes M. Revisiting B cell tolerance and autoantibodies in seropositive and seronegative autoimmune rheumatic disease (AIRD). *Clin Exp Immunol*. 2021;203(2):160-173. doi: 10.1111/cei.13542
103. de Gruijter NM, Jebson B, Rosser EC. Cytokine production by human B cells: Role in health and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*. 2022;210(3):253-262. doi: 10.1093/cei/uxac090
104. Насонов ЕЛ. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(4):397-420. [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(4):397-420 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
105. Hendriks RW, Corneth OBJ. B cell signaling and activation in autoimmunity. *Cells*. 2023;12(3):499. doi: 10.3390/cells12030499
106. Simonin L, Pasquier E, Leroyer C, Cornec D, Lemerle J, Bendaoud B, et al. Lymphocyte disturbances in primary antiphospholipid syndrome and application to venous thromboembolism follow-up. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;53(1):14-27. doi: 10.1007/s12016-016-8568-1
107. Alvarez-Rodriguez L, Riancho-Zarrabeitia L, Calvo-Alén J, López-Hoyos M, Martínez-Taboada V. Peripheral B-cell subset distribution in primary antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):589. doi: 10.3390/ijms19020589
108. van der Kroef M, van den Hoogen LL, Mertens JS, Blokland SLM, Haskett S, Devaprasad A, et al. Cytometry by time of flight identifies distinct signatures in patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögrens syndrome. *Eur J Immunol*. 2020;50(1):119-129. doi: 10.1002/eji.201948129
109. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Kanda M, Fujieda Y, Oku K, et al. Circulating plasmablasts contribute to antiphospholipid antibody production, associated with type I interferon upregulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(7):1134-1143. doi: 10.1111/jth.14427
110. Long Y, Li W, Feng J, Ma Y, Sun Y, Xu L, et al. Follicular helper and follicular regulatory T cell subset imbalance is associated with higher activated B cells and abnormal autoantibody production in primary anti-phospholipid syndrome patients. *Clin Exp Immunol*. 2021;206(2):141-152. doi: 10.1111/cei.13647
111. Blank M, Krause I, Fridkin M, Keller N, Kopolovic J, Goldberg I, et al. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*. 2002;109(6):797-804. doi: 10.1172/JCI12337
112. Soyfoo M, Sarrand J. Plasmablasts as translational biomarkers in autoimmune diseases: From cellular dynamics to clinical decision-making. *Curr Issues Mol Biol*. 2026;48(1):77. doi: 10.3390/cimb48010077
113. Sarrand J, Soyfoo M. B-cells and plasmablasts as architects of autoimmune disease: From molecular footprints to precision therapeutics. *Cells*. 2026;(15):119. doi: 10.3390/cells15020119
114. Soyfoo M, Sarrand J. Plasmablast storms: Microbial drivers of acute and chronic autoimmune flares. *Microorganisms*. 2026;14(1):152. doi: 10.3390/microorganisms14010152
115. van Dooren HJ, Atisha-Fregoso Y, Dorjée AL, Huizinga TWJ, Mackay M, Aranow C, et al. Interferon signatures fuel B cell hyperactivity and plasmablast expansion in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2025;154:103438. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103438
116. Liao C, Chen Y, Ye C, Lin S, Bai L, Zhang Z, et al. The BAFF/APRIL system at the crossroads of B cell memory and autoimmune relapse: Implication into the therapeutic strategies. *Autoimmun Rev*. 2026;25(5):104042. doi: 10.1016/j.autrev.2026.104042
117. van den Hoogen LL, Palla G, Bekker CPJ, Fritsch-Stork RDE, Radstake TRDJ, van Roon JAG. Increased B-cell activating factor (BAFF)/B-lymphocyte stimulator (BLyS) in primary antiphospholipid syndrome is associated with higher adjusted global antiphospholipid syndrome scores. *RMD Open*. 2018;4(2):e000693. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000693
118. Lopez-Pedrera C, Pérez-Sánchez C, Tektonidou MG. Towards precision medicine in antiphospholipid syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(8):e576-e589. doi: 10.1016/S2665-9913(25)00094-3
119. Kortright-Maldonado K, Reyes-Torres BE, Cabrera-Lopez LS, Rodríguez-Henríquez P, Tenorio-Aguirre EK, Martínez-Sánchez FD. Navigating antiphospholipid syndrome: From personalized therapies to cutting-edge research. *Rheumatol Adv Pract*. 2025;9(1):rkaf005. doi: 10.1093/rap/rkaf005
120. Gutierrez-Rosas LE, Martínez-Sánchez FD. Artificial intelligence in antiphospholipid syndrome: Toward individualized risk prediction. *Res Pract Thromb Haemost*. 2025;9(7):103213. doi: 10.1016/j.rpth.2025.103213
121. Sciascia S, Barilaro G, Radin M, Cervera R, Roccatello D. Is it time for treat-to-target in antiphospholipid syndrome? *Autoimmun Rev*. 2025;24(1):103690. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103690
122. Насонов ЕЛ. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025;97(5):401-411. [Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii arkhiv*. 2025;97(5):401-411 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2025.05.203213
123. 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
124. Parepalli A, Sarode R, Kumar S, Nelakuditi M, Kumar MJ. Antiphospholipid syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, clinical features, and management strategies. *Cureus*. 2024;16(8):e66555. doi: 10.7759/cureus.66555
125. 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
126. Meroni PL, Capobianco E, Tedesco F. Can we cure antiphospholipid syndrome? *Curr Opin Immunol*. 2025;96:102610. doi: 10.1016/j.coi.2025.102610
127. Raschi E, Borghi MO, Tedesco F, Meroni PL. Antiphospholipid syndrome pathogenesis in 2023: An update of new mechanisms or just a reconsideration of the old ones? *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(SI):SI4-SI13. doi: 10.1093/rheumatology/kead603
128. Tang Z, Shi H, Chen C, Teng J, Dai J, Ouyang X, et al. Activation of platelet mTORC2/Akt pathway by anti-β2GP1 antibody promotes thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(10):1818-1832. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.318978
129. Tektonidou MG, Verrou KM, Gakiopoulou H, Manoloukos M, Lembessis P, Hatzis P, et al. Kidney whole-transcriptome profiling in primary antiphospholipid syndrome reveals complement, interferons and NETs-related gene expression. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(11):3184-3190. doi: 10.1093/rheumatology/keae397
130. Alarabi A, Hubben A, Barnard J, Knight JS, McCrae KR. Transcriptome analysis suggests a central role for complement and C5aR1 in neutrophil activation in APS. *Thromb Res*. 2023;230:94-97. doi: 10.1016/j.thromres.2023.08.014
131. de Oliveira Vaz C, Cardoso Jacintho B, de Mello Santos G, de Oliveira JD, Moraes Mazetto B, Vieira Geraldo M, et al. Identification of common MicroRNAs expression signatures in antiphospholipid syndrome and thromboembolic disease: A scoping review. *Lupus*. 2024;33(13):1455-1465. doi: 10.1177/09612033241286601
132. Rodriguez-Pintó I, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome: The current management approach. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(2):239-249. doi: 10.1016/j.berh.2016.07.004

133. Nayer A, Ortega LM. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephropathol.* 2014;3(1):9-17. doi: 10.12860/jnp.2014.03
134. Chen D. Heparin against inflammation: Targeting evolution and clinical impacts. *Ann Pharm Fr.* 2026;84(3):339-345. doi: 10.1016/j.pharma.2025.11.008
135. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. 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
136. Решетняк ТМ, Нурбаева КС. Прямые оральные антикоагулянты при антифосфолипидном синдроме. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):708-715. [Reshetnyak TM, Nurbaeva KS. Direct-acting oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):708-715 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-708-715
137. Rodríguez-Pintó I, Espinosa G, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R; CAPS Registry Project Group. The effect of triple therapy on the mortality of catastrophic anti-phospholipid syndrome patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1264-1270. doi: 10.1093/rheumatology/key082
138. Buttgereit F, Tam LS. Glucocorticoid treatment in patients with inflammatory rheumatic diseases: Current practice and open questions. *Lancet Rheumatol.* 2026;8(5):e389-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(26)00072-X
139. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene 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
140. 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.tmrv.2023.150767
141. 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
142. 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/invivo.13286
143. 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
144. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, et al. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: Beta(2)-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apher.* 1999;14(4):171-176. doi: 10.1002/(sici)1098-1101(1999)14:4<171::aid-jca3>3.0.co;2-5
145. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):559-575 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575
146. Danieli MG, Antonelli E, Gammeri L, Longhi E, Cozzi MF, Palmeri D, et al. Intravenous immunoglobulin as a therapy for autoimmune conditions. *Autoimmun Rev.* 2025;24(1):103710. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103710
147. Bayraktar UD, Erkan D, Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson R; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Project Group. The clinical spectrum of catastrophic antiphospholipid syndrome in the absence and presence of lupus. *J Rheumatol.* 2007;34(2):346-352.
148. Kazzaz NM, McCune WJ, Knight JS. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(3):218-227. doi: 10.1097/BOR.0000000000000269
149. Erkan D. Expert perspective: Management of microvascular and catastrophic antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(10):1780-1790. doi: 10.1002/art.41891
150. 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
151. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an immunomodulatory and antithrombotic treatment in antiphospholipid syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1331. doi: 10.3390/ijms24021331
152. Hsieh MS, Liu HW, Guo FY, Song DP, Li MY, Chao TY, et al. S-hydroxychloroquine prevents the antiphospholipid thrombogenic complexes for antiphospholipid syndrome treatment. *Biomed Pharmacother.* 2025;186:117968. doi: 10.1016/j.biopha.2025.117968
153. Du B, Li L, Li J, Liu Y, Wang P. Hydroxychloroquine's diverse targets: A new frontier in precision medicine. *Front Immunol.* 2025;16:1655573. doi: 10.3389/fimmu.2025.1655573
154. Huo R, Wei C, Yang Y, Lin J, Huang X. Hydroxychloroquine: A double-edged sword (Review). *Mol Med Rep.* 2025;31(4):102. doi: 10.3892/mmr.2025.13467
155. Gelber SE, Brent E, Redecha P, Perino G, Tomlinson S, Davisson RL, et al. Prevention of defective placentation and pregnancy loss by blocking innate immune pathways in a syngeneic model of placental insufficiency. *J Immunol.* 2015;195(3):1129-1138. doi: 10.4049/jimmunol.1402220
156. Lambers WM, Westra J, Bootsma H, de Leeuw K. Hydroxychloroquine suppresses interferon-inducible genes and B cell activating factor in patients with incomplete and new-onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2021;48:847-851.
157. Kravvariti E, Koutsogianni A, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. The effect of hydroxychloroquine on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels in primary antiphospholipid syndrome: A pilot open label randomized prospective study. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4):102491. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102491
158. Насонов ЕЛ (ред.). Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.:ИМА-ПРЕСС;2012. [Nasonov EL (ed.). Anti-B cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab. Moscow:IMA-PRESS;2012 (In Russ.)].
159. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(3):179-199. doi: 10.1038/s41573-020-00092-2
160. Barnas JL, Looney RJ, Anolik JH. B cell targeted therapies in autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:92-99. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.004
161. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J.* 2024;38(5):e23536. doi: 10.1096/fj.202302259RR
162. van den Hoogen LL, Bisoendial RJ. B-cells and BAFF in primary antiphospholipid syndrome, targets for therapy? *J Clin Med.* 2022;12(1):18. doi: 10.3390/jcm12010018
163. Stanescu C, Andronesi AG, Jurcut C, Gherghiceanu M, Vornicu A, Burcea FA, et al. Successful treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome using rituximab: Case report and review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(9):912. doi: 10.3390/medicina57090912
164. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-471. doi: 10.1002/art.37759

165. You Y, Shi C, Zhou Z, Wang F, Sun Y, Teng J, et al. Rituximab in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A pilot study from a single centre in China. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(6):820-822. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219303
166. Tur C, Eckstein M, Velden J, Rauber S, Bergmann C, Auth J, et al. CD19-CAR T-cell therapy induces deep tissue depletion of B cells. *Ann Rheum Dis.* 2025;84(1):106-114. doi: 10.1136/ard-2024-226142
167. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-1511. doi: 10.1111/ajt.12220
168. Robinson JI, Md Yusof MY, Davies V, Wild D, Morgan M, Taylor JC, et al.; MATURA Consortia; MASTERPLANS Consortia. Comprehensive genetic and functional analyses of Fc gamma receptors influence on response to rituximab therapy for autoimmunity. *EBioMedicine.* 2022;86:104343. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104343
169. Dieudonné Y, Guffroy A, Poindron V, Sprauel PS, Martin T, Korganow AS, et al. B cells in primary antiphospholipid syndrome: Review and remaining challenges. *Autoimmun Rev.* 2021;20(5):102798. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102798
170. Sciascia S, Radin M, Cecchi I, Rubini E, Bazzan M, Roccatello D. Long-term effect of B-cells depletion alone as rescue therapy for severe thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(4):741-744. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.04.001
171. Agmon-Levin N, Berman M, Harel L, Lidar M, Drori T, Hajyahia S, et al. Rituximab for refractory manifestations of the antiphospholipid syndrome: A multicentre Israeli experience. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(5):1049-1055. doi: 10.55563/clinexprheumatol/cc5taf
172. Connor A, Murphy G, Cronin S. Antiphospholipid syndrome-associated crescendo stroke events treated with rituximab (P4.351). *Neurology*. 2016;86(S16):4351. doi: 10.1212/wnl.86.16_supplement.p4.351
173. 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
174. Wijnsma KL, Ter Heine R, Moes DJAR, Langemeijer S, Schols SEM, Volokhina EB, et al. Pharmacology, pharmacokinetics and pharmacodynamics of eculizumab, and possibilities for an individualized approach to eculizumab. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):859-874. doi: 10.1007/s40262-019-00742-8
175. López-Benjume B, Rodríguez-Pintó I, Amigo MC, Erkan D, Shoenfeld Y, Cervera R, et al.; on behalf the CAPS Registry Project Group/European Forum on Antiphospholipid Antibodies. Eculizumab use in catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis from the "CAPS Registry". *Autoimmun Rev.* 2022;21(4):103055. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103055
176. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: Induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2719-2723. doi: 10.1002/art.34440
177. Tinti MG, Carnevale V, Inglese M, Molinaro F, Bernal M, Migliore A, et al. Eculizumab in refractory catastrophic antiphospholipid syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Clin Exp Med.* 2019;19(3):281-288. doi: 10.1007/s10238-019-00565-8
178. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, Horowitz DL. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005
179. Carrara C, Mataj B, Gastoldi S, Ruggenenti P, Sciascia S, Roccatello D. Case report: Timing of eculizumab treatment in catastrophic antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2024;15:1460317. doi: 10.3389/fimmu.2024.1460317
180. Skoczynska M, Crowther MA, Chowaniec M, Ponikowska M, Chaturvedi S, Legault K. Thrombotic microangiopathy in the course of catastrophic antiphospholipid syndrome successfully treated with eculizumab: Case report and systematic review of the literature. *Lupus.* 2020;29(6):631-639. doi: 10.1177/0961203320917460
181. 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
182. 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
183. Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, et al. CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med.* 2024;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917
184. Schmelz JL, Navsaria L, Goswamy R, Chuang HH, Miranda RN, Lee HJ. Chimeric antigen receptor T-cell therapy's role in antiphospholipid syndrome: A case report. *Br J Haematol.* 2020;188(3):e5-e8. doi: 10.1111/bjh.16266
185. Korte IK, Kharboutli S, Völkl S, Heberling L, Scholz JK, Pfeiffer H, et al. CD19 CAR-T therapy induces remission in refractory autoimmune hemolytic anemia with ITP and antiphospholipid syndrome. *Med.* 2026;7(5):101075. doi: 10.1016/j.medj.2026.101075
186. Friedberg E, Wohlfarth P, Schiefer AI, Skrabs C, Pickl WF, Worel N, et al. Disappearance of antiphospholipid antibodies after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy of B-cell lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.* 2025;23(1):262-266. doi: 10.1016/j.jtha.2024.09.024
187. Liu X, Zhu W, Su N, Ma Y, Wang F, Xu J, et al. Case report: Remission of a patient with complex combination of autoimmune diseases by anti-CD19 CAR-T cell therapy. *Front Immunol.* 2025;16:1645304. doi: 10.3389/fimmu.2025.1645304
188. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-240. doi: 10.1038/nrneph.2016.20
189. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, Kötter I, Ostendorf L, Krusche M. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open.* 2023;9(4):e003604. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003604
190. Pleguezuelo DE, Díaz-Simón R, Cabrera-Marante O, Lalueza A, Paz-Artal E, Lumbreras C, et al. Case report: Resetting the humoral immune response by targeting plasma cells with daratumumab in anti-phospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2021;12:667515. doi: 10.3389/fimmu.2021.667515
191. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol.* 2012;30(1):69-77. doi: 10.1038/nbt.2076
192. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лила АМ. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-383. [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(4):367-383 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-367-383
193. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. doi: 10.3389/fmed.2020.00303

194. Kahn P, Ramanujam M, Bethunaickan R, Huang W, Tao H, Madaio MP, et al. Prevention of murine antiphospholipid syndrome by BAFF blockade. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2824-2834. doi: 10.1002/art.23764
195. Yazici A, Yazirli B, Erkan D. Belimumab in primary antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2017;26(10):1123-1124. doi: 10.1177/0961203316682102
196. Klemm P, Müller-Ladner U, Tarner IH, Lange U, Hudowenz O. Belimumab reduces antiphospholipid antibodies in primary triple-positive antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102594. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102594
197. Dong J, Zhao L, Pan L, Wang H, Wang L. Belimumab therapy for refractory immune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus patients with anti-phospholipid antibodies. *Scand J Rheumatol*. 2024;53(1):59-62. doi: 10.1080/03009742.2023.2247881
198. Yoshizuka R, Hasegawa H, Kamiya M, Umezawa N, Yasuda S. Refractory antiphospholipid antibody syndrome-induced thrombocytopaenia successfully treated with belimumab. *Lupus*. 2022;31(5):624-627. doi: 10.1177/09612033221089138
199. Wu Q, Zhao MX, Huang XS, Lin CS, Xu Q. The use of belimumab on patients with both systemic lupus erythematosus and immune thrombocytopenia: A retrospective cohort study. *Lupus*. 2024;33(6):608-614. doi: 10.1177/09612033241241576
200. Yuan X, Li T, Liu Y, Wang M, Zuo X, Jiang Y, et al. Efficacy and safety of belimumab versus rituximab for refractory immune thrombocytopenia in patients with connective tissue disease. *Lupus Sci Med*. 2025;12(1):e001501. doi: 10.1136/lupus-2025-001501
201. Chatzidionysiou K, Samoli E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Effect of belimumab treatment on antiphospholipid antibody levels: Post-hoc analysis based on two randomised placebo-controlled trials in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(2):304-307. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216367
202. Huo R, Wei C, Yang Y, Meng D, Yang Y, Huang X. mTOR signaling pathway in antiphospholipid syndrome: Pathogenesis and potential therapeutic targets. *Drug Des Devel Ther*. 2026;20:591631. doi: 10.2147/DDDT.S591631
203. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, Bataillon G, Seilhean D, Noël LH, et al. Inhibition of the mTORC pathway in the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-312. doi: 10.1056/NEJMoa1312890
204. Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, et al. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10(1):1916. doi: 10.1038/s41467-019-09801-x
205. 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
206. Kaiser R, Gold C, Stark K. Recent advances in immunothrombosis and thromboinflammation. *Thromb Haemost*. 2025;125(12):1181-1194. doi: 10.1055/a-2523-1821
207. Almskog LM, Ågren A. Thromboinflammation vs. immunothrombosis: Strategies for overcoming anticoagulant resistance in COVID-19 and other hyperinflammatory diseases. Is ROTEM helpful or not? *Front Immunol*. 2025;16:1599639. doi: 10.3389/fimmu.2025.1599639
208. Gavris C, Sovaila S, Girdan L, Purcarea A. Genetic determinants of arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Front Immunol*. 2026;17:1761613. doi: 10.3389/fimmu.2026.1761613
209. Jaycox JR, Dai Y, Ring AM. Decoding the autoantibody reactome. *Science*. 2024;383(6684):705-707. doi: 10.1126/science.abn1034
210. Biersteker R, Larsen OF, Wuhrer M, Huizinga TWJ, Toes REM, Hafkenscheid L. Variable domain glycosylation as a marker and modulator of immune responses: Insights into autoimmunity and B-cell malignancies. *Semin Immunol*. 2025;78:101946. doi: 10.1016/j.smim.2025.101946
211. López-Pedrera C, Cerdó T, Jury EC, Muñoz-Barrera L, Escudero-Contreras A, Aguirre MA, et al. New advances in genomics and epigenetics in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(SI):SI14-SI23. doi: 10.1093/rheumatology/kead575
212. van Mourik DJM, Salet DM, Middeldorp S, Nieuwdorp M, van Mens TE. The role of the intestinal microbiome in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol*. 2022;13:954764. doi: 10.3389/fimmu.2022.954764
213. Robinson WH, Younis S, Love ZZ, Steinman L, Lanz TV. Epstein – Barr virus as a potentiator of autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(11):729-740. doi: 10.1038/s41584-024-01167-9
214. Younis S, Moutusy SI, Rasouli S, Jahanbani S, Pandit M, Wu X, et al. Epstein – Barr virus reprograms autoreactive B cells as antigen-presenting cells in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 2025;17(824):eady0210. doi: 10.1126/scitranslmed.ady0210
215. Sevim E, Erton ZB, Erkan D. Understanding antiphospholipid syndrome clinical phenotypes with the guidance of antiphospholipid antibody-related pathogenic mechanisms. *Curr Opin Immunol*. 2026;100:102770. doi: 10.1016/j.coi.2026.102770
216. Kaegi C, Wuest B, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol*. 2022;12:788830. doi: 10.3389/fimmu.2021.788830
217. Бойко ОВ, Бойко АН, Яковлев ПА, Зинкина-Орихан АВ, Котов СВ, Линькова ЮН, и др. Результаты I фазы клинического исследования моноклонального антитела против CD20(BCD-132): фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10-2):87-95. [Boyko OV, Boyko AN, Yakovlev PA, Zinkina-Orikhan AV, Kotov SV, Linkova YN, et al. Results of a phase 1 clinical study of anti-CD20 monoclonal anti- body (BCD-132): Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(10-2):87-95 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911910287
218. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Гайдукова ИЗ, Лукина ГВ, Зонова ЕВ, Елисеева ЛВ, и др. Эффективность и безопасность дивозилимаба у пациентов с системной склеродермией: результаты 48 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования III фазы LIBERIUS. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):158-167. [Ananyeva LP, Starovoytova MN, Gaydukova IZ, Lukina GV, Zonova EV, Eliseeva LV, et al. The efficacy and safety of divozilimab in patient with systemic sclerosis: 48-week results of the randomized double-blind placebo-controlled phase III clinical study LIBERIUS. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):158-167 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-158-167
219. Mog B, Shaw E, Hwang M, Pearlman A, DiNapoli S, Paul S, et al. Chimeric autoantigen-T cell receptor (CATCR)-T cell therapies to selectively target autoreactive B cells. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(Suppl 9). URL: https://acrabstracts.org/abstract/chimeric-autoantigen-t-cell-receptor-catcr-t-cell-therapies-to-selectively-target-autoreactive-b-cells. (Accessed: 16th February 2026).
220. Shah K, Leandro M, Cragg M, Kollert F, Schuler F, Klein C, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024;217(1):15-30. doi: 10.1093/cei/uxae031
221. Perico L, Casiraghi F, Sônego F, Todeschini M, Corna D, Cerullo D, Bi-specific autoantigen-T cell engagers as targeted immunotherapy for autoreactive B cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1335998. doi: 10.3389/fimmu.2024.1335998
222. Wu D, Li J, Xu D, Merrill JT, van Vollenhoven RF, Liu Y, et al. Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: Results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(4):475-487. doi: 10.1136/ard-2023-224854
223. Cuker A, Hanny Al-Samkari H, Barcellini W, Cooper N, Ghanima W, et al. Ianalumab, a novel anti-B-cell activating factor

(BAFF) receptor (BAFF-R) monoclonal antibody (mAb) in development for immune thrombocytopenia (ITP) and warm autoimmune hemolytic anemia (wAIHA), has demonstrated a favorable safety profile in Sjögren's syndrome (SjS), systemic lupus erythematosus (SLE) and chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2023;142 (Suppl 1):5427.
224. Nilforoushzadeh MA, Heidari N, Heidari A, Ghane Y, Lotfi Z, Jaffary F, et al. The role of BAFF and BAFF-R inhibitors in the treatment of immune thrombocytopenia; a focused review. *Int Immunopharmacol*. 2024;131:111827. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111827
225. Cuker A, Stauch T, Cooper N, Al-Samkari H, Michel M, Ghanima W, et al.; VAYHIT2 Investigators. Ianalumab plus eltrombopag in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2026;394(15):1503-1513. doi: 10.1056/NEJMoa2515168
226. Agmon-Levin N, Ignatenko S, Gordienko A, Cortés-Hernández J, Narongroeknawin P, Romanowska-Próchnicka K, et al. B cell depletion and BAFF receptor blockade with ianalumab (VAY736) for the treatment of moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: A phase 2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial with subsequent open-label treatment. *Ann Rheum Dis*. 2026;85(3):476-488. doi: 10.1016/j.ard.2025.11.015
227. Yelnik CM, Miranda S, Mékinian A, Lazaro E, Quéméneur T, Provot F, et al. Patients with refractory catastrophic antiphospholipid syndrome respond inconsistently to eculizumab. *Blood*. 2020;136(21):2473-2477. doi: 10.1182/blood.2020007499
228. van Leeuwen JR, Quartuccio L, Draibe JB, Gunnarson I, Sprangers B, Teng YKO. Evaluating avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis: Design, development and positioning of therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2025;19:23-37. doi: 10.2147/DDDT.S341842
229. Yalavarthi S, NaveenKumar SK, Knight JS. Neutrophils and monocytes in the pathogenesis of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Immunol*. 2026;100:102768. doi: 10.1016/j.coi.2026.102768
230. Hubben A, Bazeley P, Swaidani SMD, Alarabi A, Kulkarni PP, Shin YJ, et al. Cytokine profiling in antiphospholipid syndrome demonstrates persistent immune dysregulation and a procoagulant phenotype. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):5400.
231. Середавкина НВ, Решетняк ТМ, Александрова ЕН, Новиков АА, Mach ES, Новикова ДС, и др. Маркеры воспаления у больных с антифосфолипидным синдромом с кардиоваскулярной патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(5):37-43. [Seredavkina NV, Reshetnyak TM, Aleksandrova EN, Novikov AA, Mach ES, Novikova DS, et al. Markers of inflammation in patients with antiphospholipid syndrome and cardiovascular pathology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):37-43 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-729
232. Nasonov E, Samsonov M. The role of interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110698. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110698
233. Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: From pathogenesis to treatment. *Immunol Med*. 2022;45(2):79-93. doi: 10.1080/25785826.2021.1969116
234. An R, Wang X, Xiong L, Yang Y, Li P. A case series on TNF-α inhibitors for APS-induced high-risk pregnancies. *J Clin Transl Sci*. 2025;9(1):e186. doi: 10.1017/cts.2025.10097
235. IMPACT Study: IMProve Pregnancy in APS With Certolizumab Therapy 2021. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03152058?term=IMPACT&cond=APS&draw=2&rank=1 (Accessed: 16th February 2026).
236. 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
237. Rashedi S, Leyva H, Siddiqui SA, Bukhari S, Pfeferman MB, Watson NW, et al. Antiphospholipid antibodies and cardiovascular thrombosis. *Nat Rev Cardiol*. 2026 Mar 10. doi: 10.1038/s41569-026-01269-9.
238. Naseem M, Ramesh J, Mahmood A, Kothari K, Memon FZ, Frishman WH, et al. Antiphospholipid syndrome and cardiovascular disease. *Cardiol Rev*. 2026 Apr 17. doi: 10.1097/CRD.0000000000001275
239. Bernardi M, Spadafora L, Andaloro S, Piscitelli A, Fornaci G, Intonti C, et al. Management of cardiovascular complications in antiphospholipid syndrome: A narrative review with a focus on older adults. *J Clin Med*. 2024;13(11):3064. doi: 10.3390/jcm13113064
240. Shui X, Cao Y, He Y, Zeng S, Ye N, Ma M. Factors associated with venous and arterial thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2026;258:109572. doi: 10.1016/j.thromres.2025.109572
241. Papazoglou N, Sfikakis PP, Tektonidou MG. Atherosclerotic plaque progression and incident cardiovascular events in a 10-year prospective study of patients with systemic lupus erythematosus: The impact of persistent cardiovascular risk factor target attainment and sustained DORIS remission. *Arthritis Rheumatol*. 2025;77(6):716-726. doi: 10.1002/art.43097
242. Zuo Y, Navaz S, Liang W, Li C, Ayers CR, Rysenga CE, et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies and association with incident cardiovascular events. *JAMA Netw Open*. 2023;6(4):e236530. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.6530
243. Rodrigues CE, Vendramini MB, Bueno C, Bonfá E, de Carvalho JF. Adipocytokines in primary antiphospholipid syndrome: Potential markers of low-grade inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(6):871-878.
244. Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464
245. Rao SV, O'Donoghue ML, Ruel M, Rab T, Tamis-Holland JE, Alexander JH, et al. 2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI guideline for the management of patients with acute coronary syndromes: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2025;151(13):e771-e862. doi: 10.1161/CIR.0000000000001309
246. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in arthritis: Current insights and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2025;21(11):671-683. doi: 10.1038/s41584-025-01302-0
247. Насонов ЕЛ, Паневин ТС, Трошина ЕА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):135-144. [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135-144 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-135-144
248. Bilgin E, Venerito V, Bogdanos DP. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in rheumatology: A review of current evidence and future directions. *Autoimmun Rev*. 2025;24(9):103864. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103864
249. Karacabeyli D, Lacaille D. Cardioprotective mechanisms and effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2026;65(4):keag147. doi: 10.1093/rheumatology/keag147
250. Luo T, Zhang L, Tu K, Li G, Su H, Gong G, et al. SGLT2 inhibitors in autoimmune diseases: Emerging therapeutic potential and clinical challenges. *Front Immunol*. 2025;16:1589341. doi: 10.3389/fimmu.2025.1589341
251. Ullah A, Shen B. Immunomodulatory effects of anti-diabetic therapies: Cytokine and chemokine modulation by metformin, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and glucagon-like

peptide-1 receptor agonists (2013–2025). *Eur J Med Chem*. 2025;299:118065. doi: 10.1016/j.ejmech.2025.118065
252. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, et al. Glucagon-like peptide-1: A multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol.* 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209
253. Lee SA, Riella LV. Narrative review of immunomodulatory and anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: Unveiling novel therapeutic frontiers. *Kidney Int Rep*. 2024;9(6):1601-1613. doi: 10.1016/j.ekir.2024.02.1435
254. Mashayekhi M, Safa BI, Gonzalez MSC, Kim SF, Echouffo-Tcheugui JB. Systemic and organ-specific anti-inflammatory effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Trends Endocrinol Metab. 2024*;35(5):425-438. doi: 10.1016/j.tem.2024.02.003
255. Hogan AE, Davis C, Jenkins BJ, Jones N, O'Shea D. Repurposing metabolic drugs as anti-inflammatory agents. *Trends Endocrinol Metab*. 2026;37(4):313-327. doi: 10.1016/j.tem.2025.07.003
256. Hong B, Lee H, Jung K, Rhee SY, Yon DK, Shin JY. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of autoimmune rheumatic diseases: Population based cohort study. *BMJ*. 2025;391:e085196. doi: 10.1136/bmj-2025-085196
257. Karacabeyli D, Lacaille D, Lu N, Xie H, Aviña-Zubieta JA. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and risk of autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2026;78(3):654-664. doi: 10.1002/art.70044
258. Yen FS, Wang SI, Hsu CC, Hwu CM, Wei JC. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and nephritis among patients with systemic lupus erythematosus. *JAMA Netw Open*. 2024;7(6):e2416578. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.16578
259. Ma KS, Lo JE, Kyttaris VC, Tsokos GC, Costenbader KH. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the primary prevention of cardiovascular, renal events, and safety outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and comorbid type 2 diabetes: A population-based target trial emulation. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77(4):414-422. doi: 10.1002/art.43037
260. Jorge A, Patel AV, Zhou B, Zhang L, Choi H. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist use and the risk of adverse cardiac and kidney outcomes among patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol.* 2026;78(3):665-671. doi: 10.1002/art.43403
261. Сатыбалдыева МА. Ревматоидный артрит и венозные тромбоэмболические осложнения. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(4):456-462. [Satybaldyeva MA. Rheumatoid arthritis and venous thromboembolic events. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(4):456-462 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-456-462
262. Wang Q, Anthony DD. Glucagon-like peptide-1 receptor analog use is associated with reduced thromboembolic events compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in rheumatoid arthritis patients: A global retrospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2025;44(11):4479-4485. doi: 10.1007/s10067-025-07709-0
263. Cahill KN, Amin T, Boutaud O, Printz R, Newcomb DC, Foer D, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates thromboxane-induced human platelet activation. *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(7):713-715. doi: 10.1016/j.jacbts.2022.04.004

Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Решетняк Т.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3552-2522*
Клименко А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7410-9784*
Николаева Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6906-0621*

Евразийский консенсус ревматологов по диагностике и лечению системной красной волчанки

Г.А. Тогизбаев[1], Ч.Т. Баймухамедов[2], Б.Г. Исаева[3], Ж.Е. Омарбекова[4], Г.М. Койлубаева[5], О.В. Лобанченко[6], Н.А. Мартусевич[7], К.А. Чиж[7], С.М. Шукурова[8], А.А. Ароян[9], З. Хамроева[10], Н. Гусейнов[11], Е.Л. Насонов[12], Т.В. Попкова[12], Т.А. Панафидина[12], С.К. Соловьев[12], Е.А. Асеева[12], Т.М. Решетняк[12], Д.А. Набиева[13], Х.Т. Мирахмедова[13], К.В. Гиносян[11]

[1]АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней» 05000, Республика Казахстан, Алматы, ул. Айтеке би, 120
[2]АО «Южно-Казахстанская медицинская академия» 160019, Республика Казахстан, Шымкент, пл. Аль-Фараби, 1
[3]НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» 050012, Республика Казахстан, Алматы, ул. Толе би, 94
[4]АО «Республиканский диагностический центр» 010000, Республика Казахстан, Астана, ул. Сыганак, 46
[5]Национальный центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики 115522, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3
[6]ООО «Центр костно-суставной патологии ЛиК» 720010, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Табышалиева, 34
[7]УО «Белорусский государственный медицинский университет» 220083, Республика Беларусь, Минск, просп. Дзержинского, 83
[8]Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан 734026, Республика Таджикистан, Душанбе, просп. Исмоили Сомони, 59

Группой ведущих ревматологов стран СНГ подготовлены клинические рекомендации по диагностике, лечению и мониторингу системной красной волчанки. Клинические рекомендации подготовлены с учетом рекомендаций национальных ассоциаций ревматологов стран СНГ, международных рекомендаций Европейского альянса ассоциаций ревматологов и Американской коллегии ревматологов. Данные рекомендации предназначены для широкого круга специалистов стран СНГ, ревматологов, терапевтов.
Ключевые слова: системная красная волчанка, рекомендации
Для цитирования: Тогизбаев ГА, Баймухамедов ЧТ, Исаева ГБ, Омарбекова ЖЕ, Койлубаева ГМ, Лобанченко ОВ, Мартусевич НА, Чиж КА, Шукурова СМ, Ароян АА, Хамроева З, Гусейнов Н, Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Решетняк ТМ, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Набиева ДА, Мирахмедова ХТ, Гиносян КВ. Евразийский консенсус ревматологов по диагностике и лечению системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):249–257.

EURASIAN CONSENSUS OF RHEUMATOLOGISTS ON THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Galymzhan A. Togizbaev[1], Chokan T. Baimukhamedov[2], Bakytsholpan G. Issayeva[3], Zhazira E. Omarbekova[4], Gulazik M. Koylubaeva[5], Olga V. Lobanchenko[6], Natalia A. Martusevich[7], Konstantin A. Chizh[7], Suraiyo M. Shukurova[8], Armine A. Haroyan[9], Zumrad Khamroeva[10], Nadir Huseinov[11], Evgeny L. Nasonov[12], Tatiana V. Popkova[12], Tatiana A. Panafidina[12], Sergey K. Solovyev[12], Elena A. Aseeva[12], Tatiana M. Reshetnyak[12], Dildora A. Nabieva[13], Hilola T. Mirakhmedova[13], Knarik V. Ginosyan[11]

A group of leading rheumatologists from the Commonwealth of Independent States (CIS) countries has prepared clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and monitoring of systemic lupus erythematosus. These clinical guidelines are based on the recommendations of the national rheumatology associations of the CIS countries, the international guidelines of the European Alliance of Associations for Rheumatology, and the American College of Rheumatology. These guidelines are intended for a wide range of specialists in the CIS countries, including rheumatologists and general practitioners.
Key words: systemic lupus erythematosus, recommendations
For citation: Togizbaev GA, Baimukhamedov ChT, Issayeva BG, Omarbekova ZhE, Koylubaeva GM, Lobanchenko OV, Martusevich NA, Chizh KA, Shukurova SM, Haroyan AA, Khamroeva Z, Huseinov N, Nasonov EL, Popkova TV, Panafidina TA, Solovyev SK, Aseeva EA, Reshetnyak TM, Nabieva DA, Mirakhmedova HT, Ginosyan KV. Eurasian Consensus of Rheumatologists on the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):249–257 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-249-257

Системную красную волчанку (СКВ) рассматривают как мультифакториальное полигенное заболевание, при котором генетические факторы в большей степени связаны с определенными клинико-иммунологическими вариантами, нежели с заболеванием в целом. Обсуждается роль генетической предрасположенности, эпигенетических нарушений, этнических факторов, нарушений иммунорегуляции, гормональных нарушений и факторов внешней среды. Патогенетические механизмы развития СКВ определяются сложными нарушениями врожденного и приобретенного иммунитета, приводящими к нарушению толерантности к собственным аутоантигенам. Указанные нарушения связаны с ослаблением синтеза интерлейкина 2 (ИЛ-2) и поляризацией иммунного ответа по Th17-типу (Т-хелперы 17-го типа, T helper cells 17) в сочетании с дефектом Т-регуляторных лимфоцитов и избыточной активацией аутореактивных В-лимфоцитов, развивающейся на фоне В-клеточной лимфопении [1–4].

Эпидемиология

Заболеваемость колеблется в пределах от 0,3 до 31,5 случая на 100 тыс. человек в год. Распространенность во всем мире – около 50–100 случаев на 100 тыс. взрослого населения. Преобладают женщины молодого и среднего возраста; соотношение женщин и мужчин составляет 10:1. 10-летняя выживаемость зависит от характера течения, своевременного назначения патогенетической терапии, мониторинга активности и в среднем составляет 93% [5–7].

[9]Медицинский центр «Эребуни»
0087, Республика Армения, Ереван, ул. Титоградяна, 14
[10]Азербайджанский медицинский университет
70022, Азербайджанская Республика, Баку, ул. Бакиханова, 23
[11]Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци
0025, Республика Армения, Ереван, ул. Корюна, 2
[12]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
[13]Ташкентский государственный медицинский университет
100109, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Фароби, 2

[1]Research Institute of Cardiology and Internal Diseases
05000, Republic of Kazakhstan, Almaty, Aiteke Bi str., 120
[2]South Kazakhstan Medical Academy
160019, Republic of Kazakhstan, Shymkent, Al-Faraby square, 1
[3]Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
050012, Republic of Kazakhstan, Almaty, Tole Bi str., 94
[4]Republican Diagnostic Center
010000, Republic of Kazakhstan, Astana, Syganak str., 46
[5]National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov under the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic
115522, Kyrgyz Republic, Bishkek, Togoloka Moldo str., 3

Диагностика

В клинической практике для диагностики заболевания используют классификационные критерии СКВ, разработанные SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) в 2012 г. Диагноз СКВ устанавливается при наличии 4 критериев, из которых один должен быть клиническим и один – иммунологическим (любой из следующих лабораторных показателей: антитела к ДНК (а-ДНК), антинуклеарный фактор (АНФ), антитела к Smith- антигену (анти-Sm), антифосфолипидные антитела (АФЛ) и С3-, С4-гипокомплементемия). Согласно критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (EULAR/ACR, European Alliance of Associations for Rheumatology/American College of Rheumatology) 2019 г., классифицировать заболевание как СКВ необходимо при значении суммы баллов дополнительных критериев 10 или более и при обязательном наличии АНФ в титре ⩾1/80. При наличии менее 4 критериев (SLICC 2012) или при сумме баллов дополнительных критериев менее 10 при обязательном присутствии АНФ в титре ⩾1/80 (EULAR/ACR 2019) устанавливается диагноз: СКВ неуточненная (вероятная, неполная) [8–10]. При сборе жалоб и анамнеза у всех пациентов с подозрением на СКВ рекомендуется уточнять наличие: фотосенсибилизации; кожных высыпаний и язв на слизистой полости рта и носа; алопеции; боли и/или припухлости в 2 или более суставах; утренней скованности длительностью 30 минут и более; боли и слабости в мышцах; боли в грудной клетке в положении лежа, купирующейся в положении сидя с наклоном вперед, усиливающейся при глубоком вдохе; эпилептических приступов; отеков нижних конечностей, лица и снижения диуреза; лихорадки; снижения массы тела за короткий период времени.

Лабораторные методы обследования

Для диагностики и уточнения активности СКВ всем пациентам рекомендуется проводить исследование уровня общего гемоглобина в крови и выполнять прямой антиглобулиновый тест (прямая проба Кумбса) и развернутый клинический анализ крови. Для диагностики волчаночного нефрита (ВН) и определения активности болезни всем пациентам рекомендовано проведение общего (клинического) анализа мочи, определение количества белка в суточной моче (протеинурия), определение скорости клубочковой фильтрации [11]. Для выявления иммунокомплексного волчаночного нефрита и исключения иной патологи почек проводят нефробиопсию. При подозрении и для выявления признаков сопутствующей инфекции при СКВ рекомендуется исследование уровня лейкоцитов в крови, скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/ч) по Вестергрену, исследование уровня С-реактивного белка (СРБ) (количественным методом) и уровня прокальцитонина, биохимический общетерапевтический анализ крови (исследование уровня общего белка и его фракций, креатинина, общего билирубина, глюкозы, определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови) и биохимический анализ крови для оценки нарушений липидного обмена. Для диагностики СКВ всем пациентам рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК, включая определение титра АНФ методом непрямой иммунофлуоресценции (нРИФ) на HEp-2 клеточной линии (АНФ HEp-2), содержания а-ДНК, анти-Sm и С3- и С4-фракций комплемента. При подозрении на синдром Шёгрена, интерстициальное поражение легких и при наличии лейкопении, лимфопении, тромбоцитопении, фотодерматита всем пациентам с СКВ рекомендовано определение содержания ревматоидного фактора, антител к экстрагируемым ядерным антигенам: Ro/SSA (анти-Ro/SSA) и La/SSB (анти-La/SSB). При подозрении на антифосфолипидный синдром (АФС) для его своевременной диагностики и снижения риска тромбообразования всем пациентам с СКВ рекомендовано количественное определение содержания аФЛ, антител к кардиолипину (а-КЛ; IgG, IgM), антител к бета-2-гликопротеину I (а-β2-ГП-I; IgG, IgM) и волчаночного антикоагулянта (ВА; тест на определение активированного частичного тромбопластинового времени, чувствительный к ВА, и тест с ядом гадюки Рассела) [10, 11].

Инструментальные диагностические исследования

Для диагностики СКВ, выявления осложнений терапии заболевания и с целью проведения дифференциального диагноза всем пациентам с наличием жалоб на боли и припухлость в суставах рекомендовано проведение рентгенографии пораженных суставов. По показаниям рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования суставов (энергетический допплер). Всем пациентам с СКВ рекомендовано не реже 1 раза в год проводить электрокардиографию и эхокардиографию [11].

Активность системной красной волчанки

Для оценки активности СКВ используются модификации индекса SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) – SLEDAI-2K и SELENA-SLEDAI (Safety of Estrogen in Lupus National Assessment) [11, 12].

[6]Center for Bone and Joint Pathology LiK 720010, Kyrgyz Republic, Bishkek, Tabyshalieva str., 34
[7]Belarusian State Medical University 220083, Republic of Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo avenue, 83
[8]Institute of Postgraduate Education in Healthcare of the Republic of Tajikistan 734026, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Ismoili Somoni avenue, 59
[9]Erebuni Medical Center 0087, Republic of Armenia, Yerevan, Titogradyana str., 14
[10]Azerbaijan Medical University 70022, Republic of Azerbaijan, Baku, Bakikhanova str., 23
[11]Yerevan State Medical University named after Mkhitar Heratsi 0025, Republic of Armenia, Yerevan, Koryuna str., 2
[12]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[13]Tashkent State Medical University 100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Farobi str., 2

Контакты: Асеева Елена Александровна, **eaasseeva@mail.ru**
Contacts: Elena Aseeva, **asseeva@mail.ru**

Поступила 06.02.2026
Принята 30.04.2026

Увеличение индекса SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI более чем на 3 балла между двумя визитами расценивается как обострение СКВ; уменьшение более чем на 3 балла между двумя визитами – как улучшение; изменение индекса в пределах ±3 баллов – как сохраняющаяся активность. Обострение СКВ расценивается как умеренное при увеличении значения индексов на 3–12 баллов; как выраженное – при увеличении более чем на 12 баллов. У всех пациентов с высокой и средней активностью СКВ для определения динамики активности заболевания и эффективности терапии рекомендовано оценивать индекс SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI не реже 1 раза в 3 месяца. У всех пациентов с низкой активностью или ремиссией СКВ для определения динамики активности заболевания и эффективности терапии рекомендовано оценивать индекс активности SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI не реже 1 раза в 6 месяцев [11].

Дебют системной красной волчанки

Дебют СКВ характеризуется поражением одного или двух органов, но для развернутой клинической картины характерна полиорганная симптоматика. Течение болезни волнообразное, с чередованием ремиссий и обострений. Как правило, СКВ начинается подостро, с рецидивирующего полиартрита, повышения температуры тела, различных кожных высыпаний, нарушения аппетита, сна, усиленного выпадения волос, недомогания, слабости, потери веса. Лихорадка не имеет специфических характеристик. Реже наблюдается острое начало с поражением жизненно важных органов (почек, нервной системы, сосудов, сердца и др.). У детей и подростков СКВ часто дебютирует с вовлечения центральной нервной системы (ЦНС) – депрессии, повышенной возбудимости, упорных головных болей, эписиндрома, хореи [12–16].

Поражение кожи

Кожные изменения присутствуют у 70–80% пациентов с СКВ на каком-либо этапе заболевания, и частота их развития в качестве первого проявления болезни достигает 25%. Поражения кожи и слизистых оболочек включают алопецию, язвы в полости рта, подострую кожную красную волчанку или дискоидную красную волчанку и острую кожную красную волчанку. При СКВ поражения кожи подразделяются на хроническую кожную красную волчанку, подострую и аллергическую, а также их различные подтипы. Опухолевидная красная волчанка рассматривается как форма хронической кожной красной волчанки. Среди редких кожных проявлений СКВ волчаночный панникулит, эритродермия, гиперкератоз, волчанка обморожения и пузырчатка. При ограниченных формах применяются локальные глюкокортикоиды (ГК), такролимус, обязательно используются защитные кремы. При генерализованных формах назначаются ГК, иммунодепрессанты и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; анифролумаб, ритуксимаб) в зависимости от активности [11, 17–19].

Поражение суставов

Симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата (чаще всего артралгии, артрит и миалгии) являются одними из самых распространенных и ранних проявлений СКВ. Согласно различным исследованиям, такие проявления наблюдаются у 69–95% пациентов с СКВ: у 60% – во время рецидивов, у 50% – в качестве первого симптома [18–20]. К симптомам поражения опорно-двигательного аппарата при СКВ относятся артралгии, артрит, миалгии и миозит. Поражение суставов при СКВ клинически крайне гетерогенно и может варьировать от артралгий до тяжелого эрозивного артрита. Наиболее распространенным клиническим проявлением поражения суставов при СКВ являются транзиторные или мигрирующие воспалительные артралгии, обычно мелких суставов кистей, запястий и коленей. Они могут сопровождаться утренней скованностью. Артропатия Жакку ассоциируется с длительным течением СКВ и встречается у 3–13% пациентов. Менее чем у 5% пациентов также может развиться эрозивный артрит, похожий на ревматоидный артрит. У пациентов, соответствующих критериям классификации и ревматоидного артрита, и системной красной волчанки, наблюдается редкий «рупус-синдром», распространенность которого составляет 0,01–2%. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут быть препаратами выбора при более легких формах артрита. При моно- и олигоартрите ГК вводятся внутрисуставно, при рецидивирующем течении используются пероральные ГК, метотрексат, мофетила микофенолат (ММФ), ГИБП (белимумаб, анифролумаб, ритуксимаб) [20–25].

Поражение легких и плевры

Волчаночный плеврит встречается у 50% пациентов и чаще бывает двухсторонним. В тяжелых случаях применяются средние и высокие дозы ГК, имунодепрессанты и ГИБП (анифролумаб, белимумаб, ритуксимаб). Поражение паренхимы легких при СКВ проявляется в виде интерстициального острого или хронического интерстициального пневмонита. В терапии применяются средние и высокие дозы ГК, иммунодепрессанты, ГИБП (ритуксимаб) и внутривенный иммуноглобулин (ВВИГ). Диффузное

альвеолярное кровотечение – редкое, но потенциально катастрофическое осложнение СКВ. В терапии используются инфузии циклофосфана, пульс-терапия, высокие дозы ГК, ВВИГ, ритуксимаб, плазмаферез. Частота легочной артериальной гипертензии при СКВ варьирует от 0,5 до 17,5% [11, 26, 27].

Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию

Целью лечения СКВ является достижение ремиссии или низкой активности болезни (альтернативная цель), предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, в первую очередь почек и ЦНС, снижение риска коморбидных заболеваний, что обеспечивает стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение качества жизни и трудоспособности. Современная стратегия лечения СКВ строится по принципу «лечение до достижения цели» («treat-to-target») и подразумевает активное назначение иммуносупрессивной терапии и ГИБП с момента установления диагноза, частый (как минимум каждые 1–3 месяца до достижения ремиссии/низкой активности, каждые 6 месяцев после достижения ремиссии/низкой активности) и объективный (с применением количественных методов) контроль врачом-ревматологом состояния пациента, изменение схемы лечения при отсутствии достаточного ответа на терапию вплоть до достижения целей лечения с постоянным динамическим наблюдением [11, 28, 29].

Глюкокортикоиды

При необходимости пациентам с СКВ настоятельно рекомендуется назначение ГК короткого действия (преднизолон или метилпреднизолон). Доза ГК зависит от активности заболевания и веса пациента. Пациентам с низкой активностью болезни (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 1–4 балла) рекомендовано назначение низких доз ГК (преднизолон ⩽7,5 мг/сут.); со средней активностью (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 5–10 баллов) – средних доз (преднизолон 7,5–30 мг/сут.) в течение 4 недель с постепенным снижением до поддерживающей терапии низкими дозами (преднизолон 5–7,5 мг/сут.); с высокой активностью (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI >10 баллов) – высоких доз ГК (преднизолон 0,5–1 мг/кг веса) в сочетании с иммунодепрессантами. Абсолютное показание для назначения высоких доз ГК (преднизолон 0,5–1 мг/кг веса в сутки) – быстро прогрессирующее поражение жизненно важных органов (поражение почек, ЦНС, системный васкулит, альвеолит); длительность приема высоких доз ГК варьирует от 4 до 12 недель в зависимости от выраженности клинического эффекта. При достижении улучшения, снижении активности болезни доза ГК может быть постепенно уменьшена (обычно по 1,25 мг в 7–10 дней) до поддерживающей низкой дозы (преднизолон 5–7,5 мг/сут.), которую необходимо принимать в течение многих лет. При достижении длительной ремиссии заболевания (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI 0 баллов) возможен вариант отмены ГК. Снижение дозы ГК следует проводить под тщательным клинико-лабораторным контролем, она может варьировать в зависимости от течения болезни, поражения того или иного органа или системы, риска развития обострения, коморбидных заболеваний и осложнений. Пациентам с высокой активностью СКВ (SLEDAI-2K или SELENA-SLEDAI >10 баллов) для достижения быстрого эффекта, а также для снижения дозы пероральных ГК рекомендуется внутривенное введение метилпреднизолона (250 мг) в течение 30 минут капельно или проведение пульс-терапии метилпреднизолоном по 15–20 мг/кг массы тела (500–1000 мг) внутривенно капельно в течение не менее 30 мин на протяжении 3 дней подряд или более [11, 30–36].

Иммунодепрессанты

Всем пациентам с СКВ при наличии активного ВН, поражения ЦНС и/или развитии васкулита, геморрагического альвеолита, высокой активности болезни рекомендовано назначение иммунодепрессантов. Пациентам с высокой активностью СКВ при впервые выявленном заболевании или обострении для индукционной терапии активного ВН рекомендуется использовать циклофосфамид или ММФ. Циклофосфамид назначается по 500 мг каждые 2 недели до 6 инфузий или по 1000 мг внутривенно ежемесячно в течение 6 месяцев. ММФ применяется перорально в дозе 2–3 г/сут. в течение 6–12 месяцев. В качестве поддерживающей терапии используют ММФ в дозе 1–2 г/сут. или азатиоприн в дозе 2–3 мг/кг массы тела в сутки в течение 2–3 лет. При рефрактерном к монотерапии ГК волчаночном артрите и поражениях кожи в случае отсутствия противопоказаний рекомендуется применение метотрексата в дозе не ниже 15 мг в неделю в комбинации с фолиевой кислотой, исключая день введения метотрексата. При рефрактерной форме СКВ с суставными и/или кожными проявлениями с учетом соотношения потенциальной пользы и рисков для пациента в индивидуальных случаях рекомендуется назначение иммуносупрессивных препаратов, таких как тоцилизумаб, абатацепт, барицитиниб, тофацитиниб, упадацитиниб [11, 30–36].

Противомалярийные препараты (гидроксихлорохин)

Всем без исключения пациентам с СКВ вне зависимости от активности заболевания при отсутствии противопоказаний рекомендуется длительный прием гидроксихлорохина в дозе ⩽5 мг/кг массы тела (200–400 мг/сут.).

Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Пациентам с СКВ для лечения мышечно-скелетных проявлений, лихорадки и умеренно выраженного серозита рекомендовано применение НПВП в стандартных терапевтических дозах в течение короткого периода времени и только у пациентов с низкой степенью вероятности развития неблагоприятных реакций [11, 30–36].

Генно-инженерные биологические препараты

В случае отсутствия противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ при невозможности достижения целей терапии при использовании гидроксихлорохина, ГК и иммунодепрессантов и/или невозможности снижения дозы ГК ⩽5 мг/сут. рекомендуется рассмотреть

назначение ГИБП. При отсутствии противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ (активным поражением кожи и слизистых и/или развитием полиартрита, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести), с аутоантителами (но без поражения ЦНС и без ВН), частыми обострениями, неэффективностью и/или непереносимостью стандартной терапии, невозможностью снизить дозу ГК ⩽5 мг/сут. рекомендуется применение моноклональных антител к рецептору интерферона типа I – анифролумаба. При отсутствии противопоказаний всем пациентам со средней и высокой активностью СКВ с активным поражением кожи, слизистых, суставов, гематологическими нарушениями (гемолитической анемией, тромбоцитопенией, лейкопенией) легкой и средней степени тяжести, высоким уровнем а-ДНК, гипокомплементемией, ВН III и IV классов, но без поражения ЦНС, частым развитием обострений и зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, а также с высоким риском развития осложнений терапии (повреждение органов) и инфекций рекомендуется применение моноклональных антител к BLyS – белимумаба. Белимумаб также может быть использован как дополнение к стандартной терапии ВН III и IV классов как в фазе индукции, так и в фазе поддержки. При лечении ВН, поражения нервной системы и отсутствии эффекта от одной или двух схем индукционной терапии с применением циклофосфамида и/или ММФ, и/или при отсутствии эффекта от лечения высокими дозами ГК и иммуносупрессивными препаратами рекомендуется назначить ритуксимаб. Схема применения ритуксимаба: внутривенно по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза – 2000 мг). Длительность лечения (количество курсов) определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и ответа на лечение. При рефрактерной форме СКВ с суставными и/или кожными проявлениями в индивидуальных случаях рекомендуется назначение иммуносупрессивных препаратов (тоцилизумаба, абатацепта, барицитиниба, тофацитиниба, упадацитиниба) [11, 30–36].

Внутривенный иммуноглобулин человека нормальный

При тяжелом поражении нервной системы, тяжелой тромбоцитопении, присоединении инфекции рекомендуется внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина (ВВИГ) [11, 37, 38].

Экстракорпоральные методы лечения

При развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, тяжелой тромбоцитопении, криоглобулинемическом, гипергаммаглобулинемическом васкулите, персистирующей высокой иммунологической активности рекомендуется проводить плазмаферез в комбинации с ритуксимабом [11, 39, 40].

Лечение волчаночного нефрита

Лечение ВН рекомендуется проводить в соответствии с морфологическим типом нефрита и клинико-лабораторными показателями (степень протеинурии и количество сывороточного креатинина [11, 30–36].

Индукционная терапия волчаночного нефрита

При ВН классов I или II индукционная терапия не проводится. В случае выявления протеинурии ⩾0,5 г/сут. и эритроцитурии при ВН классов I или II рекомендуется назначение ГК в средних и высоких дозах (преднизолон 0,25–0,5 мг/кг в день) в течение 4–6 недель в виде монотерапии и с последующим снижением до низких доз ГК в течение 3 месяцев или ГК в средних дозах в сочетании с азатиоприном 1–2 мг/кг в сутки. При ВН III/IV класса рекомендуется проведение индукционной терапии циклофосфамидом или ММФ в комбинации с 3-дневным курсом пульс-терапии метилпреднизолоном (по 500–1000 мг в день) и последующим назначением ГК внутрь в средних или высоких дозах (преднизолон 0,3–0,5 мг/кг в день). При достижении положительного ответа на терапию возможно снижение дозы ГК до ⩽7,5 мг/сут. к 3–6-му месяцу. При ВН III/IV классов с наличием неблагоприятных прогностических факторов (снижение скорости клубочковой фильтрации, гистологические изменения – фиброзные полулуния, фибриноидный некроз, атрофия канальцев или интерстициальный фиброз) рекомендуется индукционная терапия: назначение высоких доз циклофосфамида (по 1,0 г/м^2 внутривенно в комбинации с внутривенной инфузией метилпреднизолона по 1000 мг ежемесячно в течение 6 месяцев) или ММФ перорально 2–3 г/сут. в сочетании с пульс-терапией метилпреднизолоном** и ГК внутрь в высоких дозах (преднизолон не менее 1 мг/кг/сут.). При ВН V класса с нефротическим синдромом рекомендуется индукционная терапия с назначения ММФ перорально по 2–3 г/сут. (альтернативой может быть циклоспорин перорально в дозе 3–5 мг/кг в сутки или такролимус перорально в дозе 0,05–0,1 мг/кг/сут. в два приема в комбинации с преднизолоном 0,5 мг/кг/сут.). При резистентности ВН к индукционной терапии (отсутствие эффекта от терапии в течение 6 месяцев или развитие обострения через 3 месяца после начала терапии) рекомендуется «переключение» с одного цитотоксического препарата на другой в рамках указанных выше режимов иммунодепрессантов.

При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением циклофосфамида и ММФ рекомендуются инфузии ритуксимаба по 500–1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза – 2000 мг). При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии в качестве альтернативного ритуксимабу метода рекомендуется назначение ингибиторов кальциневрина (циклоспорин или такролимус) в качестве монотерапии или комбинации с ММФ. Рекомендуется назначение белимумаба пациентам с ВН III/IV класса с наличием или без признаков нефрита V класса в дополнение к стандартной терапии иммунодепрессантами для достижения стойкой ремиссии и предотвращения повторных обострений. В случае недостаточной эффективности стандартной терапии пациентам с ВН III/IV класса с наличием или без признаков нефрита V класса в дополнение к основной терапии иммунодепрессантами для достижения стойкой ремиссии и предотвращения повторных обострений рекомендуется назначение инфузий обинутузумаба в суточной дозе 1000 мг по схеме: 0, 2, 24, 26 нед. и далее каждые 6 мес. [11, 30–36].

Поддерживающая терапия волчаночного нефрита

При применении индукционной терапии ВН и достижении хорошего клинико-лабораторного эффекта для его поддержания и улучшения отдаленного прогноза рекомендуется назначение ММФ в дозе 2 г/сут. или азатиоприна в дозе 2 мг/кг/сут. Длительность лечения (количество курсов) определяется индивидуально в зависимости от клинической ситуации и ответа на лечение. Но иммунодепрессанты должны применяться не менее 3 лет. При активном ВН, помимо основной терапии ГК и иммунодепрессантами, рекомендуется назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II с нефропротективной целью; при дислипидемии – ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглютарилкофермента А редуктазы (статинов); для профилактики тромботических осложнений у позитивных по АФЛ пациентов – низких доз ацетилсалициловой кислоты; при нефротическом синдроме с тяжелой гипоальбуминемией (особенно у позитивных по АФЛ пациентов) – антитромботических средств (антикоагулянтов); для профилактики остеопороза – препаратов кальция в комбинации с витамином D и/или другими средствами. [11, 30–36, 41, 42].

Нейропсихические проявления системной красной волчанки

При СКВ может поражаться как ЦНС, так и периферическая нервная система. Поражения головного мозга при СКВ проявляются в виде очаговых или неочаговых неврологических симптомов, при этом очаговое поражение вызывается тромбоэмболическими событиями преимущественно при наличии аФЛ. В современной клинической практике при СКВ используется классификация нейропсихических проявлений ACR. Для купирования таких симптомов используются антипсихотики и антидепрессанты; патогенетическая терапия включает высокие дозы ГК, инфузии циклофосфамида, пульс-терапию, ритуксимаб, ВВИГ и плазмаферез [11, 30–36, 40, 43].

Коморбидность

Всем пациентам с СКВ в сочетании с АФС для вторичной профилактики (тромбозы, осложнение/потеря беременности) рекомендован терапевтический подход в том же объеме, что и при первичном АФС. У пациентов с высоким риском тромбозов (тройная позитивность по аФЛ: наличие ВА, персистирующий средний/высокий уровень аКЛ, анти-β2-ГП-I) при исключении риска кровотечений следует назначать гидроксихлорохин и антитромботические средства (антиагреганты), особенно в случае наличия атеросклеротических/тромбофилических факторов риска. Пациентам с СКВ рекомендовано регулярно оценивать кардиоваскулярные факторы риска и проводить их коррекцию в соответствии с национальными рекомендациями [11, 30–36, 44–48].

Беременность

Рекомендуется планировать беременность у пациенток с СКВ в стадии ремиссии или низкой активности заболевания и стабильности состояния не менее 6 месяцев после обострения болезни, поскольку течение СКВ на фоне гестации и исходы последней в значительной степени определяются активностью заболевания и проводимой терапией. Всем пациенткам в период гестации рекомендовано динамическое наблюдение с обязательным обследованием в каждом триместре беременности (более часто – при наличии признаков обострения СКВ и у пациенток группы повышенного риска осложненного течения СКВ и/или беременности: пациенты с ВН, сопутствующим АФС или стойко высоким/умеренно повышенным уровнем АФЛ, анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB. При обострении СКВ, персистирующей высокой активности СКВ, включая персистирующий активный ВН, с поражением жизненно важных органов и при резистентности к проводимой терапии следует рассмотреть вопрос о досрочном родоразрешении.

Терапия во время беременности

Использование циклофосфамида, ММФ, метотрексата и лефлуномида не рекомендуется в связи с высоким риском их тератогенного действия. При низкой и средней степени активности СКВ возможно применение низких и средних доз преднизолона. При высокой степени активности в случаях жизнеугрожающих для беременной состояний в отдельных случаях может быть рекомендовано назначение циклофосфамида в дозе 500 мг 1 раз в 2 недели (всего 2–5 циклов) в конце II и в III триместре гестации, высоких доз преднизолона, пульс-терапии. ГИБП рекомендуется отменять при зачатии. Иммунодепрессивные препараты азатиоприн, такролимус и циклоспорин совместимы с беременностью и кормлением грудью, ММФ/микофеноловая кислота – не совместимы. Пациенты с СКВ, получающие ритуксимаб, должны принимать ГК в минимально возможной дозе; применение белимумаба и абатацепта можно продолжать до зачатия и возобновить в период лактации. Циклофосфамид добавляется в случае неэффективности разрешённых препаратов при выраженном обострении СКВ (ВН) [11, 49–51].

Вакцинация

При отсутствии противопоказаний всем пациентам с СКВ, получающим ГИБП и иммунодепрессанты, рекомендуется проводить вакцинацию (инактивированными вакцинами) против инфекции вирусом гриппа и для профилактики пневмококковой инфекции. При использовании неживых аттенуированных вакцин следует отложить запланированное введение метотрексата и ритуксимаба на 2 недели после вакцинации. Проведение вакцинации живыми вакцинами (корь, краснуха, паротит, полиомиелит, ротавирусы, желтая лихорадка и др.) пациентам с СКВ на фоне лечения ГИБП не рекомендуется [52–54].

Перспективные направления терапии системной красной волчанки

Крупное достижение фармакотерапии СКВ связано с применением CAR-T-клеточной (chimeric antigen receptor) терапии, разработанной для лечения рефрактерных гематологических опухолей. Основным компонентом CAR-T-клеток является генно-инженерный Т-клеточный рецептор, распознающий антиген-мишень без участия главного комплекса гистосовместимости. Хотя и немногочисленные, но чрезвычайно впечатляющие данные, касающиеся

высокой частоты достижения ремиссии, получены в процессе адаптации CD19 CAR-T-клеточной терапии для лечения пациентов с тяжелым течением СКВ, рефрактерных к стандартным иммуносупрессивным препаратам [55].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Конфликт интересов

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

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Тогизбаев Г.А., Насонов Е.Л., Соловьев С.К.

Интерпретация результатов: Тогизбаев Г.А., Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Асеева Е.А.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Соловьев С.К., Асеева Е.А.

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

Общее руководство: Тогизбаев Г.А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nandakumar KS, Nündel K. Editorial: Systemic lupus erythematosus – predisposition factors, pathogenesis, diagnosis, treatment and disease models. *Front Immunol.* 2022;13:1118180. doi: 10.3389/fimmu.2022.1118180
2. Yu H, Nagafuchi Y, Fujio K. Clinical and immunological biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Biomolecules.* 2021;11(7):928. doi: 10.3390/biom11070928
3. Kiriakidou M, Ching C. Systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 2020;172:81-96. doi: 10.7326/AITC202006020
4. lsen NJ, Karp DR. Autoantibodies and SLE: The threshold for disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:181-186. doi: 10.1038/nrrheum.2013.184
5. Izmirly PM, Parton H, Wang L, McCune WJ, Lim SS, Drenkard C, et al. Prevalence of systemic lupus erythematosus in the United States: Estimates from a meta-analysis of the Centers for Disease Control and Prevention National Lupus Registries. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(6):991-996. doi: 10.1002/art.41632
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Togizbayev G, Ivanova R, et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: Data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Lupus Sci Med.* 2015;2(1):e000060. doi: 10.1136/lupus-2014-000060
7. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, Lila A, Togizbayev G, Ivanova R, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: The ESSENCE study. *J Med Econ.* 2018;21(10):1006-1015. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518
8. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic lupus erythematosus: A review. *JAMA.* 2024;331(17):1480-1491. doi: 10.1001/jama.2024.2315
9. Hoi A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2024;403(10441):2326-2338. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00398-2
10. Cervera R. Systemic lupus erythematosus criteria nowadays. *Med Clin (Barc).* 2022;159(4):187-188. doi: 10.1016/j.medcli.2022.04.002
11. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. М.;2025. [Systemic lupus erythematosus: Clinical guidelines. Moscow;2025 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/484_2 (Accessed: 27 November 2025).
12. Lindblom J, Mohan C, Parodis I. Diagnostic, predictive and prognostic biomarkers in systemic lupus erythematosus: Current insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2022;34(2):139-149. doi: 10.1097/BOR.0000000000000862
13. Chitpet P, Chaiamnuay S, Narongroeknawin P, Asavatanabodee P, Leosuthamas P, Pakchotanon R. The effect of systemic lupus erythematosus (SLE) Disease Activity Score and SLE Disease Activity Index 2000-based remission states in patients with SLE on damage accrual. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(12):2509-2516. doi: 10.1111/1756-185X.14949
14. Banjari M, Touma Z, Gladman DD. Improving measures of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(2):193-202. doi: 10.1080/1744666X.2023.2156339
15. Kapsala N, Nikolopoulos D, Flouda S, Chavatza A, Tseronis D, Aggelakos M, et al. First diagnosis of systemic lupus erythematosus in hospitalized patients: Clinical phenotypes and pitfalls for the non-specialist. *Am J Med.* 2022;135(2):244-253.e3. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.015
16. Bane S, Falasinnu T, Espinosa PR, Simard JF. Misdiagnosis, missed diagnosis, and delayed diagnosis of lupus: A qualitative study of rheumatologists. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2024;76(11):1566-1573. doi: 10.1002/acr.25405
17. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous involvement in systemic lupus erythematosus: A review for the rheumatologist. *J Rheumatol.* 2023;50(1):27-35. doi: 10.3899/jrheum.220089
18. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ Jr, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(6):817-828. doi: 10.1002/acr.22502
19. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2014;48:14-19. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.021
20. Smiljanić Tomičević L, Barešić M, Mayer M, Anić B. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Acta Clin Croat.* 2023;62(4):714-723. doi: 10.20471/acc.2023.62.04.18
21. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(4):495-506. doi: 10.1016/j.berh.2009.04.003
22. Ozbek S, Sert M, Paydas S, Soy M. Delay in the diagnosis of SLE: The importance of arthritis/arthralgia as the initial symptom. *Acta Med Okayama.* 2003;57(4):187-190. doi: 10.18926/AMO/32807
23. Ball EMA, Bell AL. Lupus arthritis – do we have a clinically useful classification? *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(5):771-779. doi: 10.1093/rheumatology/ker381
24. Pego-Reigosa JM, Cobo-Ibáñez T, Calvo-Alén J, Loza-Santamaría E, Rahman A, Muñoz-Fernández S, et al. Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(11):1775-1185. doi: 10.1002/acr.22035
25. Rahman P, Humphrey-Murto S, Gladman DD, Urowitz MB. Efficacy and tolerability of methotrexate in antimalarial resistant lupus arthritis. *J Rheumatol.* 1998;25(2):243-246.
26. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2018;14(5):294-300. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.012
27. Bendstrup E, Lynn E, Troldborg A. Systemic lupus erythematosus-related lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2024;45(3):386-396. doi: 10.1055/s-0044-1782653

28. Piga M, Parodis I, Touma Z, Legge A, Ugarte-Gil MF, Hmamouchi I, et al. Framework for implementing treat-to-target in systemic lupus erythematosus routine clinical care: Consensus statements from an international task force. *Autoimmun Rev.* 2025;24(5):103773. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103773
29. Nikolopoulos D, Lourenço MH, Depascale R, Triantafyllias K, Parodis I. Evolving concepts in treat-to-target strategies for systemic lupus erythematosus. *Mediterr J Rheumatol.* 2024;35(Suppl 2):328-341. doi: 10.31138/mjr.290424.eci
30. González-García A, Cusácovich I, Ruiz-Irastorza G. Treatment of systemic lupus erythematosus: New therapeutic options. *Rev Clin Esp (Barc).* 2023;223(10):629-639. doi: 10.1016/j.rceng.2023.11.001
31. Porta S, Danza A, Arias Saavedra M, Carlomagno A, Goizueta MC, Vivero F, et al. Glucocorticoids in systemic lupus erythematosus. Ten questions and some issues. *J Clin Med.* 2020;9:2709. doi: 10.3390/jcm9092709
32. Apostolopoulos D, Morand EF. It hasn't gone away: The problem of glucocorticoid use in lupus remains. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:114-122. doi: 10.1093/rheumatology/kew406
33. Amissah-Arthur MB, Gordon C. Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: An update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010;1:163-175. doi: 10.1177/2040622310380100
34. 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
35. 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
36. Huang WN, Chen MH, Hsieh SC, Lu LY, Wu YJ, Tsai CY, et al. The Taiwan College of Rheumatology consensus for the management of systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2026;29(1):e70530. doi: 10.1111/1756-185x.70530
37. Primo-Gabriel C, García-Gómez C, Calvo-Alén J. Systematic literature review of intravenous immunoglobulin use in non-renal and non-hematologic systemic lupus erytehmatosus. *Lupus.* 2025;34(3):261-269. doi: 10.1177/09612033251319402
38. 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 Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):559-575 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-559-575
39. Huang J, Fan W, Chen X, Wu S, Dong Z, Zhang Y, et al. Case report: Rituximab combined with plasma exchange treatment for systemic lupus erythematosus complicated with thrombotic microangiopathy and non-cirrhotic portal hypertension. *Front Immunol.* 2025;15:1475303. doi: 10.3389/fimmu.2024.1475303
40. Kagitani M, Fujiki Y, Suzuka T, Ooe K, Sakamoto A, Takeuchi T, et al. A successful plasma exchange in bridging to rituximab for severe neuropsychiatric lupus and lupus nephritis with viral infections and aspiration pneumonia. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2024;8(2):276-279. doi: 10.1093/mrcr/rxad069
41. 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 Care Res (Hoboken).* 2025;77(9):1045-1065. doi: 10.1002/acr.25528
42. Papachristos DA, Oon S, Hanly JG, Nikpour M. Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2021;51(1):49-71. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.004
43. Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM. Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current approaches and future perspectives. *Drugs.* 2016;76(4):459-483. doi: 10.1007/s40265-015-0534-3
44. Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОВ, Марченко АС, Насонов ЕЛ. Варианты психических нарушений у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2008;46(4):21-26. [Lisitsyna TA, Veltishev DY, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Marchenko AS, Nasonov EL. Variants of psychiatric disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):21-26 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-531
45. Шалыгина МВ, Попкова ТВ, Волков АВ, Кириллова ИГ. Ранний предиктор высокого сердечно-сосудистого риска при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология.* 2025;63(6):604-610. [Shalygina MV, Popkova TV, Volkov AV, Kirillova IG. Early predictor of high cardiovascular risk in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2025;63(6):604-610 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-604-610
46. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-41
47. Cheldieva FA, Reshetnyak TM, Shumilova AA, Nurbaeva KS, Cherkasova MV, Lila AM, et al. Global Antiphospholipid Syndrome Score (GAPSS) in patients with systemic lupus erythematosus. *Dokl Biochem Biophys.* 2023;511(1):227-234. doi: 10.1134/S160767292370028X
48. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *J Intern Med.* 2023;293(1):48-62. doi: 10.1111/joim.13557
49. Giannakaki AG, Giannakaki MN, Bothou A, Nikolettos K, Machairiotis N, Pappa KI, et al. Current approaches to the management of rheumatic diseases in pregnancy: Risk stratification, therapeutic advances, and maternal-fetal outcomes. *J Pers Med.* 2025;15(9):406. doi: 10.3390/jpm15090406
50. McDonald EG, Bissonette L, Ensworth S, Dayan N, Clarke AE, Keeling S, et al. Monitoring of systemic lupus erythematosus pregnancies: A systematic literature review. *J Rheumatol.* 2018;45(10):1477-1490. doi: 10.3899/jrheum.171023
51. Colquhoun M, Thanopoulou V, Quick V, Mouyis M. Rituximab administration during the second trimester of pregnancy for systemic lupus erythematosus: Case report and review of the literature on rheumatic disease. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2022;6(2):173-177. doi: 10.1093/mrcr/rxab051
52. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology guideline for vaccinations in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):449-464. doi: 10.1002/acr.25045
53. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215882
54. Белов БС, Соловьев СК, Тарасова ГМ, Асеева ЕА. Вакцинация у больных системной красной волчанкой: результаты и перспективы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):373-379. [Belov BS, Solovyev SK, Tarasova GM, Aseeva EA. Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: Results and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):373-379 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-373-379
55. 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

Тогизбаев Г.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7842-1871*
Баймухамедов Ч.Т. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3261-1036*
Исаева Б.Г. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4630-3985*
Омарбекова Ж.Е. *ORCID: https://orcid.org/0009-0000-0224-6520*
Койлубаева Г.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5433-3300*
Лобанченко О.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8031-9083*
Мартусевич Н.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8222-4344*
Чиж К.А. *ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6978-3754*
Шукурова С.М. *ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6058-0977*
Ароян А.А. *ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6536-1427*
Хамроева З. *ORCID: https://orcid.org/0009-0009-3295-5892*
Гусейнов Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6052-1727*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*
Попкова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5793-4689*
Панафидина Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1053-6952*
Соловьев С.К. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5206-1732*
Асеева Е.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1663-7810*
Решетняк Т.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3552-2522*
Набиева Д.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7879-1522*
Мирахмедова Х.Т. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4544-8485*
Гиносян К.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8241-8501*

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция – новая болезнь в перечне ревматических заболеваний с сердечно-сосудистым риском?

М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, Я.И. Кузьмина, 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: Елисеев Максим Сергеевич, **elicmax@yandex.ru**
Contacts: Maxim Eliseev, **elicmax@yandex.ru**

Поступила 13.05.2025
Принята 30.04.2026

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – это одновременно одно из наиболее широко распространенных и наименее изученных ревматических заболеваний. Среди наиболее актуальных вопросов – возможность влияния БДПК на риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертность. К предполагаемым причинам, способствующим развитию ССЗ, относятся микрокристаллическое воспаление и патологическая кальцификация сосудов благодаря общности механизмов суставной и сосудистой кальцификации. Эти предположения подтверждаются данными нескольких кросс-секционных исследований, показавших независимую прямую связь БДПК с исходами ССЗ, но без влияния БДПК на сердечно-сосудистую смертность. Возможно, отсутствие связи БДПК с сердечно-сосудистой смертностью при одновременно высокой частоте сердечно-сосудистых событий объяснимо приемом колхицина, а также физиологическими антиинфекционными эффектами интерлейкина 1. Важен дальнейший поиск механизмов, связывающих БДПК с ССЗ, и терапии, направленной на профилактику ССЗ при этом заболевании.
Ключевые слова: болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, сердечно-сосудистые заболевания, воспаление, интерлейкин 1, кальцификация
Для цитирования: Елисеев МС, Чикина МН, Кузьмина ЯИ, Насонов ЕЛ. Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция – новая болезнь в перечне ревматических заболеваний с сердечно-сосудистым риском? *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(3):258–262.

IS CALCIUM PYROPHOSPHATE CRYSTAL DEPOSITION DISEASE A NEW DISEASE IN THE LIST OF RHEUMATIC DISEASES WITH CARDIOVASCULAR RISK?

Maxim S. Eliseev, Maria N. Chikina, Yanina I. Kuzmina, Evgeny L. Nasonov

Calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is a disease associated with inflammation at the sites of deposition of calcium pyrophosphate crystals, is at the same time one of the most widespread and least well-studied rheumatic diseases. Among the most pressing issues is the possibility of CPPD influencing the risk of cardiovascular diseases (CVDs) and mortality. The suspected causes contributing to the development of CVDs include microcrystalline inflammation and pathological vascular calcification, due to the common mechanisms of articular and vascular calcification. These assumptions are supported by data from several cross-sectional studies that have shown an independent direct association of CPPD with CVDs outcomes, but without the influence of CPPD on cardiovascular mortality. It is possible that the lack of association of CPPD with cardiovascular mortality with a high frequency of cardiovascular events at the same time is explained by the intake of colchicine, as well as the physiological anti-infective effects of interleukin 1. It is important to further search for mechanisms linking CPPD with CVDs and therapy aimed at preventing CVDs in this disease.
Key words: calcium pyrophosphate crystal deposition disease, cardiovascular diseases, inflammation, interleukin 1, calcification
For citation: Eliseev MS, Chikina MN, Kuzmina YaI, Nasonov EL. Is calcium pyrophosphate crystal deposition disease a new disease in the list of rheumatic diseases with cardiovascular risk? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):258–262 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-258-262

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – микрокристаллический артрит, наиболее часто встречающийся в пожилом и старческом возрасте, расчетная частота которого достигает 8–10 случаев на 1 млн взрослого населения США при нарастающей распространенности в последние десятилетия и социальная значимость которого остается недооцененной [1]. Это заболевание, впервые описанное более 60 лет назад, все еще изучено недостаточно [2]. Среди «белых пятен», относящихся к БДПК, – отдаленные «внесуставные» исходы, связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и общей смертностью. И если относительно многих других распространенных ревматических заболеваний, включая, например, подагру, ревматоидный артрит, псориатический артрит, системную красную волчанку, системную склеродермию, болезнь Шегрена, васкулиты, есть полная ясность в отношении того, что наличие у пациента любого из этих диагнозов ассоциируется с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) [3–5], то в отношении БДПК такой определенности нет. В статье проанализированы результаты исследований последних лет, направленных на изучение возможной связи БДПК и ССЗ.

Известно, что, хотя химическая структура кристаллов уратов и пирофосфата кальция различна, основополагающие механизмы вызываемого ими иммунного воспаления, схожи [6]. При подагре развивается как местное, локальное, микрокристаллическое воспаление, затрагивающее в том числе сосудистую стенку, так и системный воспалительный процесс, опосредованный провоспалительными цитокинами и иммунными клетками. Такие нарушения могут способствовать развитию атеросклероза и аномальной сосудистой кальцификации; они рассматриваются как одна из основных предполагаемых причин, по которым частота ССЗ, включая сердечно-сосудистую смертность как наиболее неблагоприятный исход, при подагре остается непомерно высока [7, 8]. Учитывая сходство патогенеза двух заболеваний, можно предположить, что данный механизм реализуем и при БДПК. Так, при двухэнергетической компьютерной томографии в сердечно-сосудистой системе у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией могут быть обнаружены отложения кристаллов моноурата натрия (МУН). Недавно было установлено, что наличие таких изменений в грудной аорте (корень аорты, восходящая аорта, дуга аорты, нисходящая аорта), коронарных артериях (левая главная коронарная артерия, левая передняя нисходящая артерия, огибающая ветвь и правая коронарная артерия), а также в митральном и аортальном клапанах определяет большую частоту неблагоприятных ССС по сравнению с пациентами без отложений кристаллов МУН данной локализации. По результатам многомерного регрессионного анализа отношение шансов (ОШ) составило 2,4 (p=0,018) [9].

На эпидемиологическом уровне это предположение было подтверждено в исследовании M. Bashir и соавт. [10], где направленно были оценены риски ССС у лиц пожилого и старческого возраста (средний возраст 77,7±11,1 года) с установленным диагнозом БДПК (n=23 124) в сопоставлении с лицами без БДПК (n=86 629). Частота традиционных факторов риска ССЗ, таких как сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ) и гиперлипидемия, в сравниваемых когортах была сопоставимой, а общая смертность в группе с БДПК была даже немного меньшей (отношение рисков (ОР) – 0,95, 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 0,91–0,99). Но при этом риски инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома и инсульта у пациентов с БДПК были, напротив, много выше (ОР=1,41; 95% ДИ: 1,20–1,66; ОР=1,27; 95% ДИ: 1,14–1,44 и ОР=1,30; 95% ДИ: 1,07–1,58 соответственно). Кроме того, при стратификации в зависимости от наличия отдельных заболеваний и коррекции по возрасту, полу, расе, количеству амбулаторных визитов к врачу, госпитализаций, множества сопутствующих заболеваний и лекарственных препаратов, наличие БДПК ассоциировалось со значительно большим риском ССС у пациентов с мерцательной аритмией (ОР=1,16; 95% ДИ: 1,05–1,28) и хронической болезнью почек (ХБП; ОР=1,20; 95% ДИ: 1,09–1,31). Также БДПК была связана со значительно большим риском смерти у пациентов с ХБП (ОР=1,15; 95% ДИ: 1,04–1,27). Это отражает популяционные данные [11], но не объясняет диссоциацию между высоким риском ССС и низкой смертностью при БДПК.

Ранее в крупном исследовании «случай – контроль» было установлено, что одной из независимых ассоциаций с хондрокальцинозом является кальцификация крупных сосудов (для однофакторного анализа ОШ=2,23; 95% ДИ: 1,48-3,56; для многофакторного анализа ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,13–2,75) [12]. Авторы предполагают общность механизмов суставной и сосудистой кальцификации, среди которых дефицит препятствующих физиологической кальцификации факторов (например, матриксного GLA-белка, неорганического пирофосфат-генерирующего эктофермента PC-1/нуклеотидпирофосфатазы фосфодиэстеразы 1), генетические факторы, ускоренный апоптоз, медиаторы воспаления, локально повышенная экспрессия связанного с белком паратиреоидного гормона, высокие уровни трансглутаминазы и фактора XIIIA. В частности, при нокауте гена матриксного GLA-белка мышей наблюдаются одновременно кальцификация хряща, сосудов и остеопороз [13]. Другой причинной составляющей этой триады может быть нокаут гена остеопротегерина [14].

Первостепенную роль воспаления в генезе ССЗ подтвердили результаты работы S.K. Tedeschi и соавт. [15]. Рассматриваемая авторами теория заключалась в возможности негативного влияния, вызванного острым приступом артрита, опосредованного кристаллами пирофосфата кальция и системного воспаления, на сердечно-сосудистую систему, реализация которого позволила бы рассматривать БДПК в качестве нового фактора риска ССЗ. Были сопоставлены две выборки из когорты крупнейшей базы данных Mass General Brigham Research Patient Data Repository, содержащей информацию более чем о 5 млн стационарных и амбулаторных пациентов. Первую, основную, группу составили 1 200 пациентов с БДПК и анамнестическими данными о связанных с диагнозом острых приступах артрита («псевдоподагрическая» форма БДПК по классификации D.J. McCarty) в период с 1991 по 2017 г.; вторую группу (сравнения) составили подобранные в соотношении 4:1 сопоставимые по полу, возрасту, расе и дате обследования 3 810 лиц без подобных приступов. Еще одна аналогия с подагрой напрашивалась по причине большей распространенности у больных БДПК с острым приступами некоторых традиционных факторов риска ССЗ (СД, АГ, гиперлипидемия), а также фибрилляции предсердий, ХБП, заболеваний периферических артерий и опухолей. Кроме того, в отличие от иных исследований, демонстрирующих обратную связь между индексом массы тела и хондрокальцинозом [11, 16], средние значения индекса массы тела у пациентов с БДПК были даже больше, чем в сравниваемой когорте (28,5±5,7 и 27,7±5,8 кг/м^2 соответственно). Среднее значение индекса мультиморбидности, включающего анализ 40 хронических соматических заболеваний, в основной группе также было намного большим (16,6 против 9,7 в группе сравнения). Пациенты основной группы также чаще принимали салицилаты, гипотензивные (в том числе в 2,1 раза чаще – мочегонные), сахароснижающие, уратснижающие, нестероидные противовоспалительные препараты, колхицин и глюкокортикоиды. Хотя связи острого артрита с риском смертности от всех причин при БДПК ни в одной из статистических моделей обнаружено не было, основным результатом исследования был повышенный по данным мультифакторного анализа у пациентов основной группы риск нефатальных ССС (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, инсульт) как в ближайший относительно начала наблюдения срок (0–2 года; ОР=1,92; 95% ДИ: 1,12–3,28), так и в долгосрочной перспективе (2–10 лет; ОР=2,18; 95% ДИ: 1,27–3,75). В качестве демонстрации реалистичности можно привести клинический

случай развития инфаркта миокарда 1-го типа у 83-летней женщины со связанным с БДПК острым артритом суставов стоп, симулирующим приступ подагры (интенсивность суставной боли – 8 из 10 баллов, гиперемия, гипертермия левого голеностопного сустава, субфебрилитет) при уровне С-реактивного белка 134,9 мг/л и скорости оседания эритроцитов 73 мм/ч [17].

Таким образом, предполагаемый механизм установленной связи – это воспаление, связанное с активацией попадающими из суставного хряща в полость суставов кристаллами пирофосфата кальция NLRP3 (NOD-like receptor protein 3) инфламмасомы с последующим массивным высвобождением синтезируемого в ней интерлейкина (ИЛ) 1β [15, 18]. Аналогичным образом воспаление, вызванное активацией NLRP3-инфламмасомы с последующим синтезом ИЛ-1β, играет критически важную роль в развитии атеросклеротической бляшки и атеротромбоза [19]. Ключевое доказательство участия ИЛ-1β в патогенезе ССЗ было найдено в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CANTOS (The Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study) [20]. Системный противовоспалительный эффект длительной нейтрализации ИЛ-1β посредством применения моноклонального антитела к ИЛ-1β канакинумаба в стандартной дозе заключался в снижении в сравнении с плацебо частоты ССС (несмертельный инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) на 15% (p=0,02074) и сывороточного уровня С-реактивного белка на 37% [20]. При этом у получавших канакинумаб снижались заболеваемость подагрой в целом и вероятность приступов микрокристаллического артрита в субгруппе пациентов с подагрой, причем независимо от уровня мочевой кислоты в крови, то есть исключительно за счет противововоспалительного эффекта препарата, подавляющего развитие микрокристаллического воспаления [21]. Очевидно, что патогенетический механизм развития атеросклероза и микрокристаллических артритов схож, и, таким образом, есть все основания рассматривать БДПК в качестве независимого фактора риска ССС, который, вероятно, опосредован наличием микрокристаллического воспаления и механизмов суставной и сосудистой кальцификации.

K. Parperis и соавт. [22] сравнили исходы, клинические особенности и структуру использования медицинских услуг у пациентов с БДПК (n=7 458) и без БДПК (n=17 314 904), госпитализированных в период с 2006 по 2019 г. с диагнозом острого коронарного синдрома (включает инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, без подъема сегмента ST и нестабильную стенокардию). Данные были взяты из Национальной базы данных стационарной выборки (NIS, National Inpatient Sample) США. Характеристика сравниваемых групп, с одной стороны, свидетельствовала о повышении у пациентов с БДПК частоты ХБП (42,48 против 21,81%; p<0,001), хронической сердечной недостаточности (19,44 против 9,53%; p<0,001) и заболеваний периферических сосудов (48,1 против 41,6%; p<0,001); с другой – при БДПК реже встречались отдельные традиционные факторы риска ССЗ, включая АГ (35,39 против 47,62%; p<0,001), дислипидемию (35,39 против 47,62%; p<0,001) и ожирение (10,45 против 13,27%; p<0,001). Частота СД была сопоставимой. Противоречивыми оказались и основные исследуемые параметры. Продолжительность пребывания в стационаре у пациентов с БДПК была значительно больше (8,1 против 5,1 дня; p<0,001); финансовые больничные расходы у них также были выше (p=0,03); некоторые стационарные осложнения, включая ишемический инсульт (p<0,001) и послеоперационные кровотечения (p=0,007), встречались чаще. Однако при всем этом, а также вопреки большему возрасту пациентов с БДПК и некорригированное, и корригированное значение ОШ госпитальной смертности у пациентов с БДПК было неожиданно меньшим (ОШ=0,79; 95% ДИ: 0,71–0,87 и ОШ=0,77; 95% ДИ: 0,70–0,85 соответственно). То есть исходя из результатов работы, наличие БДПК можно рассматривать скорее как прогностически благоприятный фактор, особенно если учесть большую частоту в когорте пациентов с БДПК ряда заболеваний, ассоциирующихся с высокой сердечно-сосудистой смертностью, включая ХБП и хронической сердечной недостаточности. Возможно, это противоречие связано с меньшей вероятностью развития у пациентов с БДПК в сравнении с пациентами без БДПК послеоперационных инфекций (15,74 против 20,4%; p<0,001). Авторы исследования, как и S.K. Tedeschi и соавт. [15], полагают, что причиной может быть прием пациентами с БДПК колхицина, низкие дозы которого являются доказанной профилактикой развития ССС [23–25]. При этом использование низких доз колхицина вышло за рамки теоретических изысканий, и его применение рекомендовано Европейским кардиологическим обществом (ESC, European Society of Cardiology) всем пациентам с хроническими коронарными синдромами при атеросклеротической ишемической болезни сердца для снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и коронарной реваскуляризации [26]. Однако, если исходить из концепции избыточной кристалл-индуцированной продукции пациентами с БДПК ИЛ-1, то на его провоспалительный, проатерогенный эффект может накладываться его физиологическая функция, заключающаяся в формировании и поддержании иммунного ответа против бактериальных, вирусных и грибковых инфекций [27, 28], что может служить защитным механизмом и в отношении внутрибольничных инфекций [29].

В другом кросс-секционном исследовании, проведенном также с использованием базы данных NIS, у пациентов с БДПК, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренных суставов, были выше риск инфаркта миокарда, длительного пребывания в стационаре и повторного оперативного вмешательства в сравнении с пациентами без БДПК [29]. Показатели госпитальной смертности в сравниваемых группах не различались; многомерная модель также не выявила связи БДПК с госпитальной смертностью (ОШ=0,52; 95% ДИ: 0,21–1,28).

Так как распространенность БДПК по мере старения населения и увеличения продолжительности жизни будет только возрастать, важен дальнейший поиск механизмов, связывающих это заболевание с ССЗ и возможности таргетного их подавления.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» (№ 125020501433-4).

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.

Вклад авторов

Обзор литературы и подготовка рукописи: Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И.

Критический обзор и редактирование: Насонов Е.Л.

Общее руководство: Елисеев М.С., Насонов Е.Л.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fuller A, Cai K, Filippou G, Pascart T, Diaz-Torne C, Hensey O, et al. Experience and impact of crystal pyrophosphate deposition (CPPD) from a patient and caregiver perspective: A qualitative exploration from the OMERACT CPPD working group. *Semin Arthritis Rheum*. 2021;51(3):655-660. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.04.010
2. Pineda C, Sandoval H, Pérez-Neri I, Soto-Fajardo C, Carranza-Enríquez F. Calcium pyrophosphate deposition disease: Historical overview and potential gaps. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1380135. doi: 10.3389/fmed.2024.1380135
3. Asghari KM, Zahmatyar M, Seyedi F, Motamedi A, Zolfi M, Alamdary SJ, et al. Gout: Global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: A narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2024;25(1):1047. doi: 10.1186/s12891-024-08180-9
4. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2016;88(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular disease in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(5):4-12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh20168854-12
5. Manolis AS, Tzioufas AG. Cardio-rheumatology: Two collaborating disciplines to deal with the enhanced cardiovascular risk in autoimmune rheumatic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(6):533-537. doi: 10.2174/1570161118666200721145718
6. Pascart T, Filippou G, Lioté F, Sirotti S, Jauffret C, Abhishek A. Calcium pyrophosphate deposition disease. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(11):e791-e804. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00122-X
7. Yuan J, Xie Z, Pan B, Zhang J. Impact of gout on cardiovascular disease mortality: A meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2024;83(Suppl 3):329-337. doi: 10.1007/s00393-024-01479-x
8. Timsans J, Palomäki A, Kauppi M. Gout and hyperuricemia: A narrative review of their comorbidities and clinical implications. *J Clin Med*. 2024;13(24):7616. doi: 10.3390/jcm13247616
9. Held J, Schwabl C, Haschka D, Maier S, Feuchtner G, Widmann G, et al. Major cardiovascular events in patients with cardiovascular monosodium urate deposits in atherosclerotic plaques. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(3):1443-1447. doi: 10.1093/rheumatology/keae240
10. Bashir M, Sherman KA, Solomon DH, Rosenthal A, Tedeschi SK. Cardiovascular disease risk in calcium pyrophosphate deposition disease: A nationwide study of veterans. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(2):277-282. doi: 10.1002/acr.24783
11. Драпкина ОМ, Кобалава ЖД, Шестакова МВ, Бобкова ИН, Ефремовцева МА, Виллевальде СВ, и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Междисциплинарный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(6):4466. [Drapkina OM, Kobalava ZhD, Shestakova MV, Bobkova IN, Efremovtseva MA, Villevalde SV, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: Strategies for cardiac and renal protection. Interdisciplinary consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(6):4466 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2025-4466
12. Abhishek A, Doherty S, Maciewicz R, Muir K, Zhang W, Doherty M. Association between low cortical bone mineral density, soft-tissue calcification, vascular calcification and chondrocalcinosis: A case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1997-2002. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203400
13. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997;386(6620):78-81. doi: 10.1038/386078a0. PMID: 9052783
14. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev*. 1998;12(9):1260-1268. doi: 10.1101/gad.12.9.1260
15. Tedeschi SK, Huang W, Yoshida K, Solomon DH. Risk of cardiovascular events in patients having had acute calcium pyrophosphate crystal arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(9):1323-1329. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222387
16. Ramonda R, Musacchio E, Perissinotto E, Sartori L, Punzi L, Corti MC, et al. Prevalence of chondrocalcinosis in Italian subjects from northeastern Italy. The Pro.V.A. (PROgetto Veneto Anziani) study. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(6):981-984.
17. Raza M, Rana MS, Arif M, Akinpelu T, Waheed A. Synovium to myocardium: A case of calcium pyrophosphate dihydrate crystal arthritis associated with myocardial infarction. *Cureus*. 2023;15(2):e34528. doi: 10.7759/cureus.34528
18. Williams CJ, Rosenthal AK. Pathogenesis of calcium pyrophosphate deposition disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(4):101718. doi: 10.1016/j.berh.2021.101718
19. Насонов ЕЛ. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека: перспективы фармакотерапии. Обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):999-1005. [Nasonov EL. Role of interleukin-1 in human diseases: Pharmacotherapy prospects: A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2022;94(8):999-1005 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2022.08.201781
20. Everett BM, MacFadyen JG, Thuren T, Libby P, Glynn RJ, Ridker PM. Inhibition of interleukin-1β and reduction in atherothrombotic cardiovascular events in the CANTOS trial. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(14):1660-1670. doi: 10.1016/j.jacc.2020.08.011
21. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
22. Parperis K, Constantinou M, Lampi M, Bhattarai B. Acute coronary syndrome in calcium pyrophosphate deposition disease patients: A US inpatient care cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;67:152464. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152464
23. Mohammadnia N, Wesselink BE, Bax WA, Nidorf SM, Mosterd A, Fiolet ATL, et al. Cardiovascular benefit of colchicine in relation to baseline risk: A secondary analysis of the LoDoCo2 trial. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(10):e038687. doi: 10.1161/JAHA.124.038687
24. Andreis A, Imazio M, Piroli F, Avondo S, Casula M, Paneva E, et al. Efficacy and safety of colchicine for the prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis on 12 869 patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;28(17):1916-1925. doi: 10.1093/eurjpc/zwab045
25. Насонов ЕЛ, Драпкина ОМ. Колхицин: репозиционирование «античного» лекарства в XXI веке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):445-464. [Nasonov EL, Drapkina OM. Colchicine: Repositioning an "ancient" medicine in the 21st century. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(5):445-464 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-445-464

26. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3415-3537. doi: 10.1093/eurheartj/ehae177
27. Li Y, Qiang R, Cao Z, Wu Q, Wang J, Lyu W. NLRP3 inflammasomes: Dual function in infectious diseases. *J Immunol*. 2024;213(4):407-417. doi: 10.4049/jimmunol.2300745
28. Байгозина ЕА, Долгих ВТ, Совалкин ВИ. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2015;5(4):66-72. [Baygozina EA, Dolgih VT, Sovalkin VI. Polymorphism of genes of interleukin-1 family as factor of pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2015;59(4):66-72 (In Russ.)].
29. Parperis K, Hadi M, Bhattarai B. Outcomes and resource utilization in calcium pyrophosphate deposition disease patients who underwent total knee arthroplasty: A cross-sectional analysis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1817-1824. doi: 10.1007/s10067-022-06101-6

Елисеев М.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1191-5831*
Чикина М.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8777-7597*
Кузьмина Я.И. *ORCID: https://orcid.org/0009-0006-6138-9736*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Гиперурикемия и остеоартрит: грани иммуно-биохимического взаимодействия

А.М. Лила[1,2], Е.А. Таскина[1], Л.И. Алексеева[1,2], Н.М. Савушкина[1], Е.А. Стребкова[1], Н.Г. Кашеварова[1], А.Р. Хальметова[1], Д.М. Кудинский[1], К.М. Михайлов [1], А.С. Авдеева[1], Е.Л. Насонов[1]

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

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

Контакты: Таскина Елена Александровна, **braell@mail.ru**
Contacts: Elena Taskina, **braell@mail.ru**

Поступила 02.04.2026
Принята 30.04.2026

Цель одноцентрового исследования – изучить взаимосвязь гиперурикемии (ГУ) с биохимическими и иммунологическими показателями у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС).
Материал и методы. В исследование включено 255 пациентов в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА КС I–III рентгенологической стадии по Kellgren – Lawrence, подписавших информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 53,0±10,5 года, индекс массы тела (ИМТ) – 28,8±6,7 кг/м^2, медиана длительности заболевания – 2 [0,8; 7] года. Проведены анкетирование, лабораторное обследование, выполнены стандартная рентгенография, ультразвуковое исследование КС, магнитно-резонансная томография (МРТ) таргетного сустава, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия осевого скелета.
Результаты. ГУ выявлена в 16,9% случаев. У этих пациентов отмечались более высокие показатели (p<0,05 для всех значений) боли по ВАШ (визуальной аналоговой шкале), суммарного WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), включая все его составляющие, и ОСЗП (общей оценки состояния здоровья пациента), худшие показатели по шкале KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) по сравнению с участниками без ГУ. Кроме того, при наличии повышенного уровня мочевой кислоты статистически значимо чаще регистрировались синовит, нейропатический компонент боли, продвинутые рентгенологические стадии и более выраженные структурные повреждения суставов по данным МРТ (шкала WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging score)). Однако после коррекции данных по ИМТ и объему талии (ОТ) выявленные различия утратили свою значимость. Вместе с тем, в группе пациентов с ГУ отмечены более высокие показатели минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедра в целом и чаще выявлялась ишемическая болезнь сердца. Также определялась связь с более высокими уровнями триглицеридов, креатинина, щелочной фосфатазы и более низким содержанием липопротеидов высокой плотности (p<0,05 для всех значений). Взаимосвязи с про- и противовоспалительными цитокинами (интерлейкином (ИЛ) 1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-34), матриксной металлопротеиназой (ММП) 3, ММП-9, маркерами деградации хрящевой и костной ткани (СТХ-I, СТХ-II, COMP), С-реактивным белком (СРБ)) выявлено не было.
Заключение. Взаимосвязь между ГУ и тяжестью ОА, наиболее вероятно, носит опосредованный характер и детерминирована избыточной массой тела и висцеральным ожирением (по данным измерения ОТ). Отсутствие связей ГУ с уровнями СРБ, провоспалительных цитокинов и маркеров деградации хряща свидетельствует об отсутствии прямого влияния мочевой кислоты на эти показатели у пациентов с ОА КС.
Ключевые слова: остеоартрит, гиперурикемия, лабораторное обследование, метаболический синдром
Для цитирования: Лила АМ, Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Савушкина НМ, Стребкова ЕА, Кашеварова НГ, Хальметова АР, Кудинский ДМ, Михайлов КМ, Авдеева АС, Насонов ЕЛ. Гиперурикемия и остеоартрит: грани иммуно-биохимического взаимодействия. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):263–270.

HYPERURICEMIA AND OSTEOARTHRITIS: ASPECTS OF IMMUNOBIOCHEMICAL INTERACTION

Aleksander M. Lila[1,2], Elena A. Taskina[1], Liudmila I. Alekseeva[1,2], Natalya M. Savushkina[1], Ekaterina A. Strebkova[1], Natalia G. Kashevarova[1], Alsu R. Khalmetova[1], Danil M. Kudinsky[1], Kirill M. Mikhaylov[1], Anastasia S. Avdeeva[1], Evgeny L. Nasonov[1]

The aim of this single-center study was to investigate the relationship between hyperuricemia (HU) and biochemical and immunological parameters in patients with knee osteoarthritis (KOA).
Materials and methods. The study included 255 patients aged 40–75 years with a confirmed diagnosis of KOA, Kellgren – Lawrence radiological stages I–III, who provided informed consent. The mean age of the patients was 53.0±10.5 years, body mass index (BMI) was 28.8±6.7 kg/m^2, and the median disease duration was 2 [0.8; 7] years. The following assessments were performed: questionnaire survey, laboratory testing, standard radiography, knee ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI) of the target joint, and dual-energy X-ray absorptiometry of the axial skeleton.
Results. HU was detected in 16.9 % of cases. These patients exhibited significantly higher values (p<0.05 in all cases) for: pain on the visual analogue scale, total WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) score, including all its components, and general health status, as well as worse scores on the KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), compared with participants without HU. Furthermore, elevated uric acid levels were significantly associated with higher incidence of synovitis, neuropathic pain component, advanced radiological stages, and more severe joint structural damage on MRI (WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score)). However, after adjusting for BMI and waist circumference (WC), these differences lost statistical significance. At the same time, patients with HU showed higher bone mineral density values in the proximal femur and a higher prevalence of coronary artery disease. Additionally, associations were found with higher levels of triglycerides, creatinine, alkaline phosphatase, and lower levels of high-density lipoprotein (p<0.05 in all cases). No associations were found with pro- and anti-inflammatory cytokines (interleukin (IL) 1β, IL-6, IL-10, IL-34), metalloproteinase (MMP) 3, MMP-9, markers of cartilage and bone tissue degradation (CTX-I, CTX-II, COMP), or C-reactive protein.

Conclusion. The relationship between HU and KOA severity is most likely indirect and is determined by excess body weight and visceral obesity (as indicated by WC). The lack of associations between HU and CRP levels, pro-inflammatory cytokines, and cartilage degradation markers suggests that uric acid does not have a direct effect on these parameters in patients with KOA.
Key words: osteoarthritis, hyperuricemia, laboratory examination, metabolic syndrome
For citation: Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Savushkina NM, Strebkova EA, Kashevarova NG, Khalmetova AR, Kudinsky DM, Mikhaylov KM, Avdeeva AS, Nasonov EL. Hyperuricemia and osteoarthritis: Aspects of immunobiochemical interaction. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):263–270 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-263-270

Гетерогенность остеоартрита (ОА) и широкий профиль коморбидной патологии, характерный для данного заболевания, в последние годы создали предпосылки для активного изучения взаимного влияния патологических состояний друг на друга. На сегодняшний день получено достаточно данных о высокой частоте бессимптомной гиперурикемии (ГУ) при ОА [1], ввиду чего встает вопрос о возможном взаимном влиянии заболеваний друг на друга. Изучение данной проблемы открывает перспективы для оптимизации алгоритма фармакотерапии у пациентов с сочетанием ГУ и ОА.

В настоящее время данные о взаимосвязи двух патологий носят противоречивый характер. В ряде исследований показана ассоциация ГУ с повышенным риском развития ОА, утяжелением его структурных проявлений [2, 3] и ускоренным прогрессированием заболевания [4]. Согласно недавним исследованиям, наличие ГУ также ассоциировано с увеличением риска общей смертности у данной группы пациентов [5]. В других работах после введения поправки на возраст и/или индекс массы тела (ИМТ) полученные взаимосвязи становились несущественными [6–11]. Результаты различных клинических исследований, оценивающих взаимосвязь между ГУ и ОА, представлены в таблице 1.

Столь выраженная неоднородность клинических результатов указывает на многофакторную природу взаимодействия ГУ и ОА. Для объяснения этих сложных взаимоотношений в современной литературе предложено несколько ключевых моделей: 1) связь между ГУ и ОА может быть обусловлена общими факторами риска, например, такими как ожирение, а не прямой патогенетической взаимосвязью; 2) при ОА поврежденный хрящевой матрикс выступает в роли «центров кристаллизации», что на фоне ГУ повышает риск манифестации клинической подагры; 3) отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) непосредственно в хрящевой ткани может вызывать локальное механическое и воспалительное повреждение, ускоряя дегенерацию хряща; 4) ураты могут играть роль в модуляции клеточных ответов в тканях сустава, способствуя развитию и прогрессированию ОА; 5) наконец, роль мочевой кислоты (МК) может носить двойственный характер: если стойкая ГУ выступает предиктором деградации хряща, то в пределах ее физиологической нормы она способна обеспечивать цитопротекцию [15, 16].

J.H. Lai и соавт. [17] показали, что нормальный уровень МК (<6,8 мг/дл) обладает противовоспалительным и «хондропротективным» действием на хондроциты за счет

***Таблица 1**. Результаты клинических исследований, оценивающих взаимосвязь между гиперурикемией и остеоартритом (адаптировано из [12])*

Источник	Страна (число пациентов)	Уровень МК (мг/дл), M±σ	Основные результаты
Ding X. et al., 2016 [2]	Китай (4685)	Мужчины – 6,08±1,38; женщины – 4,63±1,12	Высокий уровень МК ассоциировался с остеофитами у женщин (скорректированное ОШ=1,43; 95% ДИ: 1,01–2,03). Не отмечено связи между МК и наличием остеофитов у мужчин. Не отмечено связи между МК и сужением суставной щели как у женщин, так и у мужчин.
Krasnokutsky S. et al., 2017 [4]	США (88)	6,30±0,22	ГУ ассоциирована с быстрой прогрессией ОА (сужение суставной щели за 2 года более чем на 0,5 мм). Площадь под ROC-кривой составила 0,68 (95% ДИ: 0,54–0,81).
Kim S.K. et al., 2018 [13]	Корея (5842)	5,1±0,02	Уровень МК в сыворотке крови значительно выше у женщин с ОА по сравнению с группой без ОА (4,48±0,05 против 4,34±0,02 мг/дл; *p*=0,013). У мужчин такой разницы не наблюдалось.
Sun Y. et al., 2000 [8]	США (809)	>6,8, подагры нет	ГУ ассоциирована с генерализованным ОА у пациентов, перенесших артропластику по поводу ОА тазобедренного сустава (скорректированное ОШ=3,5; 95% ДИ: 1,3–9,1). Зависимости в группе перенесших артропластику по поводу ОА КС не выявлено.
Go D.J. et al., 2021 [11]	Корея (296)	≥6,0, ≥6,8	Не выявлено взаимосвязи между ГУ и рентгенологическим прогрессированием ОА после поправки на возраст, пол и ИМТ
Schouten J.S. et al., 1992 [14]	Нидерланды (142)		Не выявлено взаимосвязи между ГУ и сужением суставной щели после поправки на возраст и ИМТ
Bagge E. et al., 1991 [10]	Швеция (538)	>6,8, подагры нет	Не выявлено взаимосвязи между ГУ и ОА КС у женщин после поправки на ИМТ
Felson D.T. et al., 1988 [9]	США (1420)		Не выявлено взаимосвязи между ГУ и ОА КС после поправки на ИМТ
Hart D.J. et al., 1995 [7]	Великобритания (118, 861 – контроль)		Не выявлено взаимосвязи между ГУ и ОА КС после поправки на возраст и ИМТ

***Примечание:** МК – мочевая кислота; ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ГУ – гиперурикемия; ОА – остеоартрит; КС – коленный сустав; ИМТ – индекс массы тела*

подавления экспрессии циклооксигеназы, матриксной металлопротеиназы (ММП) 13 и синтазы оксида азота и способствует стимуляции синтеза коллагена как *in vitro*, так и *in vivo*. Напротив, R. Liu и соавт. [18] продемонстрировали, что МУН активируют каскад сигнальных киназ в хондроцитах, в т. ч специфических протеинкиназ (p38, Src) и киназу фокальной адгезии на начальном этапе и p38 – в последующем. В этом каскаде киназы Pyk-2, Src и p38, индуцированные МУН, усиливают продукцию оксида азота и экспрессию ММП-3. В то же время F. Martinon и соавт. [19] продемонстрировали, что МУН может активировать инфламмасому NLRP3 – ферментативный активационный комплекс для интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ-18. В исследовании A. Chhana и соавт. [20] установлена способность МУН усиливать экспрессию ADAMTS-5 (A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin motifs 5), снижать продукцию коллагена и провоцировать гибель хондроцитов через неапоптотический механизм вместо предполагаемого апоптоза. Относительная экспрессия мРНК коллагена II типа и белков хрящевого матрикса аггрекана и версикана уменьшалась в хондроцитах после культивирования с кристаллами МУН, а экспрессия деградирующих ферментов ADAMTS4 и ADAMTS5 увеличивалась ($p<0,05$ для всех данных).

***Таблица 2**. Характеристика больных остеоартритом, включенных в исследование (n=255)*

Параметры	Значение
Возраст (лет), M±SD	53,0±10,5
Длительность ОА (лет), Me [25-й; 75-й перцентили]	2 [0,8; 7]
Объем талии (см), M±SD	89,5±16,0
Объем бедер (см), M±SD	107,7±13,0
ИМТ (кг/м^2), M±SD	28,8±6,7
Стадия ОА, %	
I	50,6
II	41,2
III	8,2
Боль по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	43,5 [20; 59]
Боль по WOMAC (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	130 [50; 200]
Скованность по WOMAC (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	50 [20; 100]
Функциональная недостаточность по WOMAC (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	375 [132,5; 765]
Суммарный WOMAC (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	560 [232,5; 1065]
KOOS общий счет (%), Me [25-й; 75-й перцентили]	59,3 [48; 78]
ОСЗП (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	44 [22; 55]
ОА другой локализации, %	30,2
Клинические признаки синовита коленного сустава, %	33,3

***Примечание:** ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; ОСЗП – оценки состояния здоровья пациентов*

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о взаимном влиянии ГУ и ОА друг на друга остается предметом дискуссий и требует дальнейшего изучения. В нашем первом сообщении [1] мы продемонстрировали, что при высоком уровне МК у пациентов с ОА отмечаются большая интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), более высокие значения функционального индекса оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), худшие показатели общей оценки состояния здоровья пациентов (ОСЗП), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ) и олигомерного матриксного протеина хряща (COMP, cartilage oligomeric matrix protein). По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у лиц с ГУ чаще выявляется остеит в медиальном отделе большеберцовой кости (ББК). Однако пациенты с ГУ имели больший ИМТ и дольше страдали ОА, что не исключает влияние этих переменных на полученные результаты. В связи с этим в данной работе мы ввели статистическую поправку на указанные ковариаты, а также сделали акцент на изучении биохимических и иммунологических показателей при ГУ.

Цель работы – изучить взаимосвязь гиперурикемии с биохимическими и иммунологическими показателями у пациентов с остеоартритом коленного сустава.

Материалы и методы

Данное одноцентровое одномоментное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 125020501433-4) и основано на изучении популяции больных первичным ОА различной локализации с обязательным вовлечением КС. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тибиофеморальным ОА КС, соответствовавшие критериям Американской коллегии ревматологов 1986 г., с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологической стадией по Kellgren – Lawrence, подписавшие информированное согласие. Критерии невключения: вторичный ОА КС; IV рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren – Lawrence; другие ревматические заболевания. В исследование включено 255 пациентов с ОА КС (96,9% женщин и 3,1% мужчин в возрасте от 40 до 75 лет), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 2. ГУ выявлена у 43 (16,9%) из 255 пациентов. Под ГУ понимали повышение уровня МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (>6 мг/дл) при отсутствии эпизодов острого артрита, тофусов, признаков отложения кристаллов МУН при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные (рост, масса тела, объем талии (ОТ) и бедер (ОБ), ИМТ), анамнез заболевания, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в КС по ВАШ, показатели опросников (WOMAC, шкала оценки функционального состояния коленного сустава (KOOS, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), ОСЗП), а также сопутствующие заболевания и их терапию. Всем пациентам проведено биохимическое и иммунологическое исследование с определением уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), МК, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинина, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ), СРБ. У большинства пациентов определялось содержание лептина, висфатина, резистина, паратгормона, 25-ОН витамина D, COMP, провоспалительных (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-34) и противовоспалительного (ИЛ-10) цитокинов, ММП (ММП-3, ММП-9) в сыворотке крови, Cartilaps в моче (СТХ-II).

Всем пациентам проводились: рентгенография КС в положении стоя при фиксированном сгибании (в задне-передней проекции); денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости (БК); УЗИ КС (определялось наличие жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных поверхностей костей, толщина синовиальной оболочки и суставного хряща на мыщелках бедренных костей в передних и задних отделах). Также была выполнена МРТ таргетного КС. Оценка внутрикостных, внутрисуставных и периартикулярных изменений КС проводилась по оценочной системе WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score).

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведен анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка, а также частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (U-критерий Манна-Уитни, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ по Спирмену; проводился простой регрессионный анализ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были распределены в две группы. ГУ выявлена у 43 больных (женщины – 15,7% (n=40); мужчины – 1,2% (n=3)); нормальные показатели МК – у 212 больных (женщины – 81% (n=207); мужчины – 2% (n=5)). Больные с ГУ и без ГУ были сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, однако показатели ИМТ, ОТ и ОБ были выше в группе пациентов с ГУ ($p<0,05$) (табл. 3). У лиц с повышенными значениями МК отмечались более высокие

Таблица 3. *Сравнительная характеристика пациентов с остеоартритом в зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии*

Показатели	Пациенты с ОА и ГУ (n=43)	Пациенты с ОА без ГУ (n=212)	p
Возраст, годы	55 [46; 64]	52 [44; 61]	0,412
Длительность ОА, годы	3 [0,8; 10]	1,5 [0,7; 6]	0,12
ИМТ, кг/м^2	31,64 [28,2; 35,8]	26,98 [22,9; 31,01]	**<0,0001**
ОТ, см	102 [90; 110]	87 [74; 96]	**<0,0001**
женщины	102 [91,5; 110]	87 [74; 96]	**<0,0001**
мужчины	96 [72; 124]	98 [96; 102]	**0,91**
ОБ, см	112 [103; 120]	105 [97; 114]	**0,002**
Клинические признаки синовита, %	53,5	29,2	**0,002**
Rg стадия ОА, %			
I	32,56	54,25	**0,026**
II	53,49	38,68	
III	13,95	7,08	
Боль по ВАШ, мм	52 [40; 70]	40 [20; 55]	**0,002**
Боль по WOMAC, мм	180 [120; 240]	120 [50; 190]	**0,004**
Скованность по WOMAC, мм	80 [30; 110]	50 [20; 90]	**0,043**
ФН по WOMAC, мм	637 [345; 920]	310 [110; 720]	**0,005**
Суммарный WOMAC, мм	905 [480; 1215]	435,5 [210; 1020]	**0,006**
KOOS общий счет, %	52 [39; 69]	62 [49; 79]	**0,007**
DN4, баллы	2 [0; 4]	1 [0; 3]	**0,049**
ОСЗП, мм	50 [40; 65]	40 [20; 50]	**0,003**
МПК поясничного отдела позвоночника, г/см^2	1,07 [0,94; 1,21]	1,0 [0,90; 1,1]	**0,017**
МПК шейки БК, г/см^2	0,86 [0,75; 0,96]	0,78 [0,70; 0,84]	**0,0005**
МПК проксимального отдела бедра в целом, г/см^2	1,014 [0,94; 1,11]	0,89 [0,82; 0,99]	**<0,001**
Толщина синовиальной оболочки по УЗИ, мм	3,0 [2,5; 3,3]	2,7 [2,0; 3,1]	**0,008**

Примечание: *ОА – остеоартрит; ГУ – гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; Rg – рентгенологический; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; ФН функциональная недостаточность; KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; DN4 – Douleur Neuropathique 4 Questions; ОСЗП – оценки состояния здоровья пациентов; МПК – минеральная плотность костей; БК – бедренная кость; УЗИ – ультразвуковое исследование; результаты представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе*

показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих (боль и функциональная недостаточность), ОСЗП, DN4 (Douleur Neuropathique 4 Questions), худшие показатели по шкале KOOS, при клиническом исследовании чаще определялся синовит. Группа пациентов с ГУ характеризовалась более выраженными изменениями и при инструментальном обследовании: чаще выявлялись более продвинутая рентгенологическая (Rg) стадия, более высокие показатели толщины синовиальной оболочки по данным УЗИ и МПК в поясничном отделе позвоночника и в БК.

По данным МРТ коленного сустава (оценка по системе WORMS) при наличии ГУ статистически значимо чаще диагностировались остеит в медиальном мыщелке и центральных отделах большеберцовой кости (ББК), остеофиты в БК и ББК и поражение коллатеральных связок (табл. 4).

При анализе сопутствующих заболеваний и состояний у пациентов с ГУ чаще диагностировались ожирение (ОШ=3,96; 95% ДИ: 1,95–8,04; $p<0,0001$), ишемическая болезнь сердца (ИБС; ОШ=4,64; 95% ДИ: 1,71–12,58; $p=0,004$), повышение уровня ТГ (ОШ=2,65; 95% ДИ: 1,31–5,37; $p=0,008$), сахарный диабет 2-го типа (ОШ=2,93; 95% ДИ: 1,02–8,46; $p=0,050$) и метаболический синдром (МС; ОШ=3,46; 95% ДИ: 1,68–7,15; $p=0,0006$). Количество компонентов МС также было больше в группе с ГУ ($p=0,038$).

При лабораторном обследовании (табл. 5) у лиц с ГУ выявлялось увеличение уровня не только глюкозы, ТГ, гликированного гемоглобина, креатинина, ЩФ, трансаминаз, лептина, но и СРБ. Одновременно у данной группы пациентов отмечались более низкие концентрации ЛПВП и 25-ОН витамина D. Межгрупповых различий по уровню общего холестерина, инсулина, ЛПНП, висфатина, резистина, паратгормона, про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-34), ММП-3, ММП-9, маркеров деградации хрящевой и костной ткани (СТХ-I, СТХ-II, COMP) выявлено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об утяжелении клинической картины ОА при сопутствующей ГУ, что манифестируется более выраженными клиническими симптомами и изменениями объективных (инструментальных и лабораторных) данных. Вместе с тем необходимо отметить, что группа пациентов с ГУ имела статистически значимо более высокие ИМТ и ОТ, которые могут являться конфаундинговыми факторами и влиять на интерпретацию выявленных закономерностей. В связи с этим мы провели статистические расчеты с поправкой на ИМТ и ОТ. Для этого из общей выборки были отобраны больные, сопоставимые не только по возрасту, длительности ОА, но и по ИМТ и ОТ.

После введения данной поправки разница в ОБ, рентгенологической стадии, частоте клинических признаков синовита, интенсивности боли по ВАШ, WOMAC (всем

Таблица 4. *Сравнительная характеристика данных магнитно-резонансной томографии коленных суставов у пациентов с остеоартритом в зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии, %*

Показатели	Пациенты с ОА и ГУ (n=43)	Пациенты с ОА без ГУ (n=212)	p
Остеит в медиальном мыщелке ББК	31,3	10,6	**0,031**
Остеит в центральных отделах ББК	31,25	7,5	**0,004**
Остеофиты в медиальном мыщелке БК	56,25	30,1	**0,009**
Остеофиты в латеральном мыщелке БК	56,25	27,5	**0,011**
Остеофиты в медиальном мыщелке ББК	56,25	33	**0,01**
Остеофиты в латеральном мыщелке ББК	56,25	31	**0,007**
Поражение медиальной коллатеральной связки	25	7	**0,033**
Поражение латеральной коллатеральной связки	18,57	5	**0,03**

Примечание: *ОА – остеоартрит; ГУ – гиперурикемия; ББК – большеберцовая кость; БК – бедренная кость*

Таблица 5. *Лабораторные показатели у пациентов с остеоартритом в зависимости от наличия или отсутствия гиперурикемии, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Показатели	Пациенты с ОА и ГУ (n=43)	Пациенты с ОА без ГУ (n=212)	p
ТГ, ммоль/л	1,51 [1,24; 2,23]	0,97 [0,71; 1,35]	**<0,0001**
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,17; 1,65]	1,69 [1,38; 1,99]	**<0,0001**
Глюкоза, ммоль/л	5,78 [5,27; 6,46]	5,36 [4,96; 5,7]	**0,0006**
Гликированный гемоглобин, %	5,5 [5,2; 5,8]	5,3 [5,0; 5,7]	**0,011**
АЛТ, ед/л	20,0 [16,5; 28,2]	16,6 [12,1; 21,5]	**0,0009**
АСТ, ед/л	19,3 [15,4; 24,7]	17,55 [14,65; 20,8]	**0,034**
Креатинин, мкмоль/л	71,6 [64,4; 82,0]	65,0 [57,4; 72,9]	**0,0003**
ЩФ, ед/л	84,0 [70,0; 94,2]	69,7 [57,6; 84,0]	**0,0003**
25-ОН витамин D, нг/мл	22,8 [16,7; 28,6]	29,9 [22,9; 42,8]	**0,015**
СРБ, мг/л	3,1 [1,4; 5,4]	1,35 [0,5; 2,6]	**<0,0001**
Лептин, нг/мл	44,8 [33,9; 61,5]	24,5 [14,6; 40,1]	**0,0004**

Примечание: *ОА – остеоартрит; ГУ – гиперурикемия; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок*

Таблица 6. *Сравнительная клинико-инструментальная и лабораторная характеристика больных остеоартритом с гиперурикемией и без гиперурикемии после введения поправки на индекс массы тела и объем талии, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Показатели	Больные ОА с ГУ (*n*=42)	Больные ОА без ГУ (*n*=109)	*p*
Возраст, годы	57 [49; 63]	55 [46; 64]	0,34
Длительность ОА, годы	3,5 [1; 10]	3 [0,83; 10]	0,78
ИМТ, кг/м^2	31,84 [28,5; 35,8]	30,85 [28,4; 35,1]	0,5
ОТ, см	102 [90; 110]	95 [90; 104]	0,16
ОБ, см	113 [106; 120]	112 [103; 120]	0,61
МПК шейки БК, г/см^2	0,87 [0,75; 0,96]	0,78 [0,70; 0,88]	**0,01**
МПК проксимального отдела бедра в целом, г/см^2	1,01 [0,95; 1,11]	0,92 [0,86; 1,02]	**0,001**
ИБС, %	17	2	**0,0006**
ТГ, ммоль/л	1,59 [1,26; 2,23]	1,14 [0,86; 1,71]	**0,001**
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,17; 1,62]	1,63 [1,29; 1,89]	**0,003**
Креатинин, мкмоль/л	71,6 [64,4; 82]	65 [56; 71,1]	**<0,0001**
ЩФ, ед/л	84,2 [73,8; 94,2]	75 [63,4; 89,4]	**0,02**
25-ОН витамин D, нг/мл	22 [16,8; 28,3]	28,1 [22,1; 35,4]	**0,05**
СРБ, мг/л	3,1 [1,6; 5,4]	2 [0,9; 4]	**0,001**

Примечание: *ОА – остеоартрит; ГУ – гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; ОБ – объем бедер; МПК – минеральная плотность костей; БК – бедренная кость; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок*

его составляющим), KOOS, DN4, ОСЗП, МПК поясничного отдела позвоночника, параметрам, определяемым по МРТ (табл. 4), а также по частоте отдельной коморбидной патологии становилась статистически не значимой. В то же время в группе пациентов с ГУ по-прежнему фиксировались статистически значимо более высокие значения МПК шейки бедренной кости и проксимального отдела бедра в целом, уровня ТГ, креатинина, ЩФ, СРБ; более низкие – ЛПВП и 25-ОН витамина D; чаще выявлялась ИБС (табл. 6).

В корреляционном анализе по Спирмену продемонстрированы позитивные взаимосвязи (p<0,05 для всех значений) ГУ с ИБС (r=0,23), МПК проксимального отдела бедра в целом (r=0,27) с уровнем ТГ (r=0,27), креатинина (r=0,28), ЩФ (r=0,2), СРБ (r=0,2) и отрицательная – с содержанием ЛПВП (r=–0,24).

В дальнейшем нами был проведен простой регрессионный анализ, в ходе которого тоже подтверждены статистически значимые связи ГУ с ИБС (β=0,15; p<0,0001), МПК проксимального отдела бедра в целом (β=0,15; p<0,0001), уровнем ТГ (β=0,13; p=0,0003), ЛПВП (β=–0,11; p<0,0001), ЩФ (β=0,16; p<0,0001), креатинина (β=0,12; p<0,0001); в то же время связи между ГУ и СРБ не выявлено (p>0,05).

Обсуждение

Полученные данные подтверждают результаты нашего предыдущего исследования, выполненного на меньшей выборке пациентов с ОА [1], где была продемонстрирована ассоциация высокого уровня МК (>360 мкмоль/л) с большей интенсивностью боли по ВАШ, WOMAC, худшими показателями ОСЗП, повышением уровней СРБ и COMP, а также с более частым выявлением остеита в медиальном отделе ББК по данным МРТ. В ходе настоящего исследования при сопоставимом возрасте и длительности заболевания у пациентов с ОА и ГУ тоже выявлялись более высокие значения боли по ВАШ, индекса WOMAC (суммарного и его составляющих), KOOS, ОСЗП, DN4; худшие показатели по данным визуализационных методов обследования (более продвинутая рентгенологическая стадия, больший процент случаев остеита в медиальном мыщелке ББК по данным МРТ, большая толщина синовиальной оболочки по УЗИ); чаще определялись метаболические нарушения (МС, сахарный диабет 2-го типа, повышение содержания ТГ, ожирение); наблюдалась более высокая МПК в осевом скелете. Кроме того, у пациентов с ГУ фиксировалась более высокая концентрация ТГ, глюкозы, гликированного гемоглобина, трансаминаз, креатинина, ЩФ, СРБ, лептина и более низкая – ЛПВП и 25ОН витамина D. Однако после поправки на ИМТ и ОТ разница по рентгенологической стадии, наличию синовита, боли по ВАШ, WOMAC (и его компонентам), KOOS, DN4, ОСЗП, МПК поясничного отдела позвоночника, параметрам, определяемым по МРТ, а также по частоте отдельных коморбидных заболеваний становилась статистически не значимой. Наши результаты согласуются с данными E. Bagge и соавт. [10], D.T. Felson и соавт. [9] и D.J. Hart и соавт. [7], в работах которых введение поправки на ИМТ аналогичным образом приводило к нивелированию статистической значимости взаимосвязи между ГУ и клиническими проявлениями ОА КС. Таким образом, полученные результаты, возможно, свидетельствуют о том, что ГУ необходимо рассматривать не как изолированный фактор риска ОА, а как интегральный компонент системных метаболических нарушений, оказывающих комплексное негативное влияние на течение заболевания.

В то же время нами выявлено, что даже после поправки по ИМТ и ОТ повышенный уровень МК у пациентов с ОА КС ассоциировался с увеличением концентрации ТГ, креатинина, ЩФ и снижением уровня ЛПВП. Более того, у пациентов с ГУ чаще диагностировалась ИБС, а также отмечались повышенные показатели МПК в проксимальном отделе бедра в целом, что, как известно, является предиктором прогрессирования ОА.

Анализ литературы в базе данных PubMed свидетельствует о том, что большинство исследований сосредоточены на оценке влияния ГУ на клиническую картину и структурные изменения при ОА. В то же время количество работ, посвященных взаимосвязи ГУ с лабораторным профилем таких пациентов, остается незначительным. Так, в недавно опубликованном одноцентровом ретроспективном исследовании R. Kose Cobanoglu и соавт. [21] изучалась частота бессимптомной ГУ у 240 больных ОА КС с поздними рентгенологическими стадиями и ее связь с системным воспалением. Пациенты были распределены в группы с ГУ (n=51 – 21%; группа 1) и нормурикемией (группа 2). Не было выявлено статистически значимых различий между группами по возрасту и ИМТ. Однако уровень СРБ был значительно выше при ГУ (p=0,007). Продемонстрирована положительная корреляция между уровнями МК и СРБ в сыворотке (r=0,243; p<0,001) в группе 1. При нормурикемии связи уровня МК с концентрацией СРБ и скоростью оседания эритроцитов не выявлено. По результатам проведенного исследования авторами был сделан вывод о том, что бессимптомная ГУ может способствовать развитию воспаления при ОА КС, в связи с чем таким пациентам необходимо назначение уратснижающей терапии.

В настоящем исследовании в группе пациентов с ГУ зафиксированы статистически значимо более высокие уровни креатинина, ЩФ и ТГ, а также более низкое содержание ЛПВП, что сочеталось с более высокой частотой ИБС. В то же время статистически значимых межгрупповых различий по уровню про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-34) нами выявлено не было. Несмотря на более высокий уровень СРБ в группе ГУ и наличие слабой его положительной корреляции с концентрацией МК при построении модели простой регрессии, данная взаимосвязь утратила статистическую значимость. Нивелирование значимости в регрессионной модели свидетельствует о том, что связь ГУ и СРБ, вероятнее всего, имеет опосредованный характер и может объясняться также влиянием коморбидных факторов.

В ходе проведения корреляционного анализа по Спирмену и дальнейшего простого регрессионного анализа нами были выявлены статистически значимые связи между ГУ и МПК в целом в проксимальном отделе БК. Следует подчеркнуть, что в доступной литературе мы не встретили аналогичных работ, оценивающих взаимосвязь ГУ и МПК у пациентов с ОА, в то время как для ревматоидного артрита (РА) подобные закономерности уже описаны. Так, в исследовании М.В. Козыревой и соавт. [22] у пациентов с РА была выявлена положительная ассоциация между уровнем МК и МПК L_1–L_4 (r=0,025; p=0,003), а также МПК проксимального отдела БК в целом (r=0,23; p=0,007). Проведение множественной линейной регрессии тоже подтвердило статистически значимую связь МК с МПК различных отделов; при этом наибольший вклад в модель вносил ИМТ. Полученные данные, с одной стороны, могут свидетельствовать в пользу протективного влияния повышенных значений МК на костную ткань, с другой – демонстрируют общность метаболических нарушений при скелетно-мышечных заболеваниях.

Заключение

Таким образом, полученные результаты расширяют наше понимание взаимосвязей между ГУ и ОА, подчеркивая системный характер взаимодействия между метаболическими нарушениями и ОА. Эти данные указывают на необходимость комплексной оценки метаболического статуса и кардиоваскулярных рисков у пациентов с ОА, особенно при наличии ГУ, и формирования персонализированных стратегий лечения, направленных не только на суставную патологию, но и на коррекцию выявленных метаболических нарушений.

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

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Таскина Е.А.

Интерпретация результатов: Таскина Е.А., Савушкина Н.М., Стребкова Е.А., Кашеварова Н.Г., Хальметова А.Р., Кудинский Д.М., Михайлов К.М., Авдеева А.С.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Таскина Е.А., Савушкина Н.М.

Критический обзор и редактирование: Лила А.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л.

Общее руководство: Лила А.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ, Михайлов КМ, Хальметова АР, Стребкова ЕА, и др. Клинические проявления остеоартрита при гиперурикемии. *Современная ревматология*. 2024;18(5):81-89. [Taskina EA, Lila AM, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Mikhailov KM, Halmetova AR, et al. Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):81-89 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-5-81-89
2. Ding X, Zeng C, Wei J, Li H, Yang T, Zhang Y, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016;36(4):567-573. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7
3. Bassiouni SARAK, El Adalany MA, Abdelsalam M, Gharbia OM. Association of serum uric acid with clinical and radiological severity of knee osteoarthritis non-gouty patients. *Egypt Rheumatol Rehabil*. 2021;48(1):8. doi: 10.1186/s43166-020-00055-w
4. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, Ma S, Zhou H, Zheng F, et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1213-1220. doi: 10.1002/art.40069

5. Zhao J, Sha B, Zeng L, Dou Y, Huang H, Liang G, et al. J-shaped association of serum uric acid concentrations with all-cause mortality in individuals with osteoarthritis: A prospective cohort study. *Joint Bone Spine*. 2024;91(3):105679. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105679
6. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):179-189. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114939
7. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: The Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1118-1123.
8. Sun Y, Brenner H, Sauerland S, Günther KP, Puhl W, Stürmer T. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis – The Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(6):380-386. doi: 10.1080/030097400447589
9. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988;109(1):18-24. doi: 10.7326/0003-4819-109-1-18
10. Bagge E, Bjelle A, Edén S, Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis: Results from the population study 70-year-old people in Göteborg. *J Rheumatol.* 1991;18(8):1218-1222.
11. Go DJ, Kim DH, Kim JY, Guermazi A, Crema MD, Hunter DJ, et al. Serum uric acid and knee osteoarthritis in community residents without gout: A longitudinal study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(10):4581-4590. doi: 10.1093/rheumatology/keab048
12. Zhang J, Sun N, Zhang W, Yue W, Qu X, Li Z, et al. The impact of uric acid on musculoskeletal diseases: Clinical associations and underlying mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025;16:1515176. doi: 10.3389/fendo.2025.1515176
13. Kim SK, Kwak SG, Choe JY. Serum uric acid level is not associated with osteoarthritis in Korean population: Data from the Seventh Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2016. *Rheumatol Int.* 2018;38:2077-2085. doi: 10.1007/s00296-018-4141-y
14. Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12-year follow-up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(8):932-937. doi: 10.1136/ard.51.8.932
15. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Joint Bone Spine.* 2019;86(5):576-582. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.11.002
16. Roddy E, Doherty M. Gout and osteoarthritis: A pathogenetic link? *Joint Bone Spine*. 2012;79(5):425-427. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.03.013
17. Lai JH, Luo SF, Hung LF, Huang CY, Lien SB, Lin LC, et al. Physiological concentrations of soluble uric acid are chondroprotective and anti-inflammatory. *Sci Rep.* 2017;7(1):2359. doi: 10.1038/s41598-017-02640-0
18. Liu R, Lioté F, Rose DM, Merz D, Terkeltaub R. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2004;50(1):247-258. doi: 10.1002/art.11486
19. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440(7081):237-241. doi: 10.1038/nature04516
20. Chhana A, Callon KE, Pool B, Naot D, Gamble GD, Dray M, et al. The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: Implications for development of cartilage damage in gout. *J Rheumatol.* 2013;40(12):2067-2074. doi: 10.3899/jrheum.130708
21. Kose Cobanoglu R, Akbas BB, Yildiz V, Ozgezmez FT. Frequency of asymptomatic hyperuricemia in advancedstage symptomatic knee osteoarthritis and its relationship with inflammatory parameters. *Pam Med J*. 2024;17:412-418.
22. Козырева МВ, Добровольская ОВ, Никитинская ОА, Торопцова НВ. Взаимосвязь между минеральной плотностью костной ткани, трабекулярным костным индексом и уровнем мочевой кислоты у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом. *Остеопороз и остеопатии*. 2025;28(2):4-10. [Kozyreva MV, Dobrovolskaya OV, Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Relationship between bone mineral density, trabecular bone score and uric acid level in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2025;28(2):4-10 (In Russ.)]. doi: 10.14341/osteo13198

Лила А.М. *ORCID: https://orcid.org/*0000-0002-6068-3080
Таскина Е.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8218-3223*
Алексеева Л.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7017-0898*
Савушкина Н.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8562-6077*
Стребкова Е.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8130-5081*
Кашеварова Н.Г. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8732-2720*
Хальметова А.Р. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0447-4110*
Кудинский Д.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1084-3920*
Михайлов К.М. *ORCID: https://orcid.org/0009-0000-1481-7749*
Авдеева А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3057-9175*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Особенности цитокинового профиля пациентов с системной красной волчанкой: связь с интерфероновым «автографом»

А.С. Авдеева[1], М.Е. Диатроптов[1], Е.В. Четина[1], Ю.Н. Горбунова[1], Т.В. Попкова[1], Т.А. Панафидина[1], Е.Л. Насонов[1,2]

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

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

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

Поступила 26.01.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – оценить цитокиновый профиль пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) в зависимости от наличия повышенной экспрессии интерферон (ИФН) стимулированных генов (ИСГ).
Материал и методы. В анализ было включено 140 пациентов (123 (88%) женщины и 17 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ. Медиана длительности заболевания составила 3,0 [0,3; 12,0] года; SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 6,5 [4,0; 10,5], SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2]. ИФН-статус (ИФН-счет) оценивали по экспрессии ИСГ (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1*) методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex, Bio-Rad Laboratories, США) согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.
Результаты. Экспрессия ИСГ и ИФН-счет у пациентов с СКВ были статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами (p<0,05). ИФН-«автограф» присутствовал у 103 (81,7%) и отсутствовал у 23 (18,3%) пациентов. При наличии ИФН-«автографа» отмечались более высокий уровень провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 18 и лиганд семейства ФНО, вызывающий апоптоз (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand), хемокинов (ИФНγ-индуцируемый протеин 10 (IP-10, interferon gamma-induced protein 10)), факторов роста (макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)), антивоспалительных цитокинов (антагонист рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ра)) и более низкий уровень фактора роста гепатоцитов.
Заключение. Иммунологический фенотип с наличием ИФН-«автографа» характеризуется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), антивоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра), что позволяет говорить о более высокой воспалительной активности у данной группы пациентов.
Ключевые слова: системная красная волчанка, цитокиновый профиль, интерфероновый «автограф», иммунофенотип
Для цитирования: Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Особенности цитокинового профиля пациентов с системной красной волчанкой: связь с интерфероновым «автографом». *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):271–278.

FEATURES OF THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS DEPENDING ON THE PRESENCE OF AN INTERFERON SIGNATURE

Anastasia S. Avdeeva[1], Mikhail E. Diatroptov[1], Elena V. Tchetina[1], Yulia N. Gorbunova[1], Tatiana V. Popkova[1], Tatiana A. Panafidina[1], Evgeny L. Nasonov[1,2]

The aim – to evaluate the cytokine profile of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) depending on the presence of increased expression of interferon (IFN) stimulated genes.
Materials and methods. The analysis included 140 patients (123 (88%) women and 17 (12%) men) with a confirmed diagnosis of SLE. Disease duration was 3.0 [0.3; 12.0] years, SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) score was 6.5 [4.0; 10.5] points, SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2] points. IFN status was assessed by the expression of IFN-stimulated genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1*) using real-time polymerase chain reaction. A study of 48 serum cytokines was performed using a multiplex immunoassay based on xMAP suspension microarray technology (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex, Bio-Rad Laboratories, USA) according to the manufacturer's instructions. The control group consisted of 13 healthy donors matched for gender and age.
Results. Expression of IFN-stimulated genes and the IFN score were significantly higher in patients with SLE compared to healthy donors (p < 0.05). The IFN signature was present in 103 (81.7%) patients and absent in 23 (18.3%) patients. Patients with the IFN signature had higher levels of proinflammatory cytokines (tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL) 18, TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand)), chemokines (IP-10 (interferon gamma-induced protein 10)), growth factors (macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), anti-inflammatory cytokines (IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra)), and lower levels of hepatocyte growth factor.
Conclusion. The immunological phenotype with the IFN signature is characterized by higher levels of proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-18, TRAIL), chemokines (IP-10), growth factors (M-CSF), and anti-inflammatory cytokines (IL-1Ra), which suggests higher inflammatory activity in this group of patients.
Key words: systemic lupus erythematosus, cytokine profile, interferon signature, immunophenotype
For citation: Avdeeva AS, Diatroptov ME, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Features of the cytokine profile of patients with systemic lupus erythematosus depending on the presence of an interferon signature. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):271–278 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-271-278

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое мультисистемное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии с широким спектром клинических проявлений и непредсказуемым течением. Для СКВ характерно наличие в сыворотке высоких титров органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра [1]. Патогенез СКВ характеризуется многообразием нарушений врожденного и приобретенного иммунитета, в первую очередь активацией аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, плазматических клеток, продуцирующих широкий спектр аутоантител, дисрегуляцией продукции цитокинов, дефектами клиренса апоптотических клеток и иммунных комплексов; нарушениями врожденного иммунного ответа, проявляющимися в избыточной продукции интерферонов (ИФН) I типа дендритными клетками (ДК) [2–10].

Основная роль ИФН I типа – это реализация противовирусного иммунного ответа, а также ряда иммуностимулирующих свойств, в том числе индукция созревания и активация миелоидных ДК, поляризация иммунного ответа по Th1 (T helper 1) типу, активация В-лимфоцитов, стимуляция продукции антител и переключения класса иммуноглобулинов [7, 8]. Активность ИФН I типа обычно измеряется на основании экспрессии ИФН-стимулированных генов (ИСГ), которую называют «интерфероновым автографом» [8]. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью и активностью СКВ [9, 10]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН I типа имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались поражение центральной нервной системы, почек и выраженные гематологические нарушения.

Важную роль в патогенезе СКВ играет и дисрегуляция продукции цитокинов. Цитокины участвуют во многих реакциях иммунитета и воспаления, включая презентацию антигенов и активацию иммунных клеток. В ряде работ была продемонстрирована повышенная экспрессия цитокинов, продуцируемых Т-хелперами 1-го типа (Th1) (интерлейкин (ИЛ) 2, ИФН-γ) [11, 12], Th2 (ИЛ-6, ИЛ-10) [13, 14] у пациентов с СКВ, что говорит об активации Т- и В-клеточного звеньев иммунитета [15]. Важную роль играет и ИЛ-12, (регулирующий продукцию Th1-цитокинов, нарушая баланс Th1/Th2), уровень которого статистически значимо повышен у пациентов с СКВ по сравнению со здоровыми донорами [16–18]. Повышение уровня ИФНγ-индуцируемого протеина 10 (IP-10, interferon γ-inducible protein 10) коррелирует с активностью заболевания и поражением почек: с его эффектами связывают привлечение Т-клеток памяти, естественных киллерных клеток и плазматических клеток в очаги воспаления. W.E. O'Gorman и соавт. [19] изучили цитокиновый профиль $CD14^+$-моноцитов и выявили повышенную экспрессию моноцитарного хемотаксического белка 1 (МХБ-1) и антагониста рецепторов ИЛ-1 (ИЛ-1Ра) у детей с СКВ; экспрессия была одинакова у клинически гетерогенных пациентов и воспроизводилась в экспериментальных исследованиях (при обработке моноцитов здоровых лиц кровью пациентов с СКВ). Подобный цитокиновый профиль моноцитов не наблюдался у пациентов с ревматоидным артритом [20], что может свидетельствовать о различных иммунологических нарушениях при данных заболеваниях. Учитывая, что сывороточная концентрация хемокинов CXCL10 (IP-10), CCL2 (МХБ-1) и CCL19 (макрофагального белка воспаления 3В), регулируемых ИФН, значительно повышена при СКВ, тесно коррелирует с активностью люпус-нефрита и обострением заболевания, а ИФН-«автограф» присутствует у 60–80% пациентов с СКВ, представляется актуальным оценить цитокиновый профиль пациентов с СКВ в зависимости от наличия повышенной экспрессии ИСГ.

Материал и методы

В одноцентровое одномоментное открытое наблюдательное исследование включено 140 пациентов (123 (88%) женщины и 17 (12%) мужчин) с достоверным диагнозом СКВ, соответствующим классификационным критериям Международного объединения клиник по СКВ (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [21]. Медиана возраста на момент включения составила 34 [26; 41] года. Все больные наблюдались в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом (протоколы № 25 от 23.12.2021 и № 07 от 13.03.2025). Критерии невключения: возраст моложе 18 лет или старше 70 лет; применение любых генно-инженерных биологических препаратов в течение последних 2 лет; наличие беременности/лактации; наличие тяжелой сопутствующей патологии (острые инфекции и обострение хронических инфекционных заболеваний, тяжелое поражение центральной нервной системы (судороги, психоз, делирий, галлюцинации, кома), любые злокачественные новообразования или предраковые состояния) на момент обследования и в анамнезе за последние 5 лет; алкогольная и наркотическая зависимости; параллельное участие в клинических исследованиях различных препаратов. Клинические и иммунологические проявления СКВ на момент включения пациентов в исследование представлены в таблице 1.

Таблица 1. *Клинические и иммунологические проявления системной красной волчанки на момент включения больных в исследование (n=140)*

Параметры	Значение
Конституциональные:	
– лихорадка	10 (7)
– лимфаденопатия	10 (7)
– потеря веса	21 (15)
Поражение кожи:	48 **(34)**
– фотодерматит	8 (6)
– «бабочка»	30 (21)
– подострая кожная красная волчанка	8 (6)
– хроническая кожная красная волчанка	18 (13)
– нерубцовая алопеция	32 (23)
Язвы слизистой оболочки	10 **(7)**
Суставно-мышечные:	
– артрит/артралгии	46 (33)
– миалгии	9 (6)
Серозит	24 **(17)**
Нефрит	40/140 **(29)**
Класс ВН по данным нефробиопсии:	24/40 **(60)**
– II	1/24 (**4**)
– III	6/24 (**25**)
– IV	8/24 (**33,5**)
– V	8/24 (**33,5**)
– VI	1/24 (**4**)

Продолжение таблицы 1

Параметры	Значение
Нейропсихические проявления	10 **(7)**
Мигрень	23 **(16)**
Гематологические нарушения:	64 **(46)**
– лейкопения/лимфопения	52 (37)
– тромбоцитопения	8 (6)
– аутоиммунная гемолитическая анемия	28 (20)
Иммунологические нарушения:	139 **(99)**
– АНФ≥1/160	139 (99)
– анти-дсДНК+	97 (69)
– анти-Sm+	16 (11)
– гипокомплементемия	89 (64)
– аФЛ+	34 (24)
– изолированная положительная прямая проба Кумбса	19 (13)
Сосудистые нарушения:	
– феномен Рейно	19 (14)
– язвенно-некротический васкулит	4 (3)
– ливедо	33 (24)
– АФС	15 (11)
Миокардит	1 **(1)**
Интерстициальные заболевания легких	14 **(10)**
Синдром Шегрена	51 **(36)**
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	**6,5 [4,0; 10,5]**
Активность СКВ:	
– ремиссия (SLEDAI-2K=0)	10 (7)
– низкая (SLEDAI-2K=1–4)	44 (31,5)
– умеренная (SLEDAI-2K=5–10)	51 (36,5)
– высокая (SLEDAI-2K=11–19)	20 (14)
– очень высокая (SLEDAI-2K≥20)	15 (11)
SDI (n=125), Me [25-й; 75-й перцентили]:	**0 [0; 2]**
– SDI=0	61 (49)
– SDI=1	30 (24)
– SDI=2	14 (11)
– SDI≥3	20 (16)

Примечание: *данные представлены как n (%), если не указано иначе; ВН – волчаночный нефрит; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; АФС – антифосфолипидный синдром; SLEDAI-2K – индекс активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000); Me – медиана; СКВ – системная красная волчанка; SDI – индекс повреждения (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)*

При включении в исследование медиана длительности СКВ составила 3,0 [0,3; 12,0] года; медиана индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) – 6,5 [4,0; 10,5]; медиана индекса повреждения SDI (SLICC/American College of Rheumatology Damage Index) – 0 [0; 2]. На момент включения в исследование основными клиническими проявлениями СКВ являлись: гематологические нарушения (46%) с преобладанием лейкопении (37%); поражение кожи (34%) и суставов (артрит/артралгии; 33%); волчаночный нефрит (29%) с преобладанием IV и V классов (по 33,5%) по данным нефробиопсии; ливедо (24%); нерубцовая алопеция (23%); серозит (17%) и интерстициальные заболевания легких (10%). Подавляющее большинство пациентов (99%) были позитивны по антинуклеарному фактору и антителам к двуспиральной ДНК (анти-дсДНК; 69%), имели гипокомплементемию по С3- и/или С4-компонентам комплемента (64%). Сопутствующий антифосфолипидный синдром [22] и синдром Шегрена [23] обнаружены у 11% и 36% пациентов соответственно.

Из лекарственных препаратов наибольшее число больных, включенных в исследование, принимали глюкокортикоиды (84%) в низких дозах (медиана дозы – 10,0 [7,5; 20,0] мг/сут. в пересчете на преднизолон) в сочетании с гидроксихлорохином (81%) в дозе 200 мг/сут. Иммунодепрессанты на момент включения использовались реже (у 35% пациентов), в основном микофенолата мофетил (21%), циклофосфамид, метотрексат и азатиоприн – в единичных случаях. Кроме того, 20 (14%) из 140 пациентов не получали медикаментозную терапию – это были как впервые заболевшие, так и длительно болеющие СКВ, но самостоятельно отменившие лечение. Генно-инженерные биологические препараты (преимущественно ритуксимаб), согласно критериям включения, применялись более 2 лет назад у 10% пациентов.

Проводилось общепринятое клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с использованием стандартных методов. Клинические признаки, входящие в классификационные критерии SLICC 2012 г., устанавливали на основании соответствующих дефиниций; поражение кожи диагностировалось врачом-дерматологом и было поделено на три подтипа: острое, подострое и хроническое [21]. Активность СКВ определялась с помощью индекса SLEDAI-2K [24]. Для оценки необратимых органных повреждений применяли индекс SDI [25].

Уровень антинуклеарного фактора определяли методом непрямой реакции иммунофлюоресценции на HEp-2 клетках с использованием коммерческого набора реагентов (AESKU, ФРГ). Специфические аутоантитела к отдельным ядерным антигенам, включая анти-дсДНК, антитела к рибонуклеопротеиду массой 70 кДа (анти-РНП-70), антитела к C1q-компоненту комплемента (анти-C1q), антитела к Smith- (анти-Sm), Ro/SSA- (анти-Ro/SSA) и La/SSB-антигену (анти-La/SSB), антифосфолипидные антитела (IgG/IgM-антитела к кардиолипину (IgG/IgM аКЛ), IgG/IgM-антитела к β2-гликопротеину I (IgG/IgM аβ2-ГПИ)), определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов (Euroimmun, ORGENTEC Diagnostika, ФРГ). Согласно рекомендациям фирмы-изготовителя, нормальные значения составляли: анти-дсДНК – 0,0–100,0 МЕ/мл; анти-РНП-70 – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-C1q – 0,0–10,0 Ед/мл; анти-Sm – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-Ro/SSA – 0,0–25,0 Ед/мл; анти-La/SSB – 0,0–25,0 Ед/мл; IgG аКЛ – 0,0–10,0 GPL; IgM аКЛ – 0,0–7,0 MPL; IgG аβ2-ГПИ – 0,0–8,0 Ед/мл; IgM аβ2-ГПИ – 0,0–8,0 Ед/мл.

Для оценки ИФН-«автографа» были отобраны 3 ИСГ: *MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1*. Общую мРНК данных генов выделяли из цельной крови, используя коммерческий набор «РИБО-золь-А» (ИнтерЛабСервис, Москва). Обратную транскриптазную реакцию проводили с помощью коммерческого набора «Реверта» (ИнтерЛабСервис, Москва). Для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени применяли прибор модели Quant Studio 5 (Applied Biosystems, США) и наборы для экспрессии генов (Applied Biosystems, США): *MX1* (Hs00895608_m1), *RSAD2* (Hs00369813_m1), *EPSTI1* (Hs01566789_m1); β-актин

использовали в качестве эндогенного контроля. ИФН-счет был рассчитан как среднее значение экспрессии трех выбранных генов. У пациентов ИФН-«автограф» считался положительным при среднем значении генной экспрессии (ИФН-счета), превышающем среднее значение ИФН-счета у доноров. Контрольную группу составили 20 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Исследование 48 цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом мультиплексного иммунного анализа на основе суспензионной микрочиповой технологии xMAP (Bio-Plex® 200 Pro Human Cytokine Screening Panel, 48-Plex; Bio-Rad Laboratories, США), согласно инструкциям фирмы-производителя. Контрольную группу составили 13 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении двух групп использовали критерий Манна – Уитни; результаты представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25–75-й процентили]. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Экспрессия ИСГ и ИФН-счет у пациентов с СКВ были статистически значимо выше по сравнению со здоровыми донорами: *MX1* – 12,68 [3,39–31,58]; *RSAD* – 24,4 [5,96–46,9]; *EPSTI* – 13,4 [5,1–24,66]; ИФН-счет – 19,47 [5,36–39,1]; у доноров – 1,25 [0,79–1,65], 1,01 [0,69–1,73], 1,08 [0,74–2,11] и 1,13 [0,88–1,55] соответственно ($p < 0,05$). ИФН-«автограф» присутствовал у 103 (81,7 %) и отсутствовал у 23 (18,3 %) больных.

Уровни показателей цитокинового профиля у пациентов с СКВ и здоровых доноров представлены в наших предыдущих публикациях [26]. В данной работе мы остановились на взаимосвязи цитокинового профиля и ИФН-«автографа».

Все пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия ИНФ-«автографа». В данных группах были проанализированы уровни показателей цитокинового профиля (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2. *Уровни цитокинов, хемокинов и факторов роста в группах пациентов в зависимости от экспрессии интерферон-стимулированных генов (пг/мл), Me [25–75-й процентили]*

Показатели	Пациенты с ИФН-«автографом» (*n*=70)	Пациенты без ИФН-«автографа» (*n*=16)
Г-КСФ	9,9 [6,05–17,72]	9,95 [4,01–13,8]
ГМ-КСФ	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,48]
ИФН-γ	0,8 [0,13–2,3]	0,5 [0,01–2,0]
ИЛ-1β	0,32 [0,14–0,53]	0,25 [0,01–0,74]
ИЛ-2	0,01 [0,01–0,7]	0,01 [0,01–0,4]
ИЛ-4	0,495 [0,38–0,66]	0,54 [0,51–0,62]
ИЛ-5	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,01]
ИЛ-6	0,27 [0,01–1,55]	0,02 [0,01–0,94]
ИЛ-7	0,01 [0,01–1,78]	0,2 [0,01–4,56]
ИЛ-8	2,205 [0,91–4,54]	3,9 [1,62–7,88]
ИЛ-10	0,01 [0,01–0,01]	0,01 [0,01–0,44]

Продолжение таблицы 2

Показатели	Пациенты с ИФН-«автографом» (*n*=70)	Пациенты без ИФН-«автографа» (*n*=16)
ИЛ-12(p70)	0,01 [0,01–0,45]	0,02 [0,01–0,71]
ИЛ-13	0,59 [0,4–0,87]	0,625 [0,42–1,2]
ИЛ-17	0,01 [0,01–1,09]	0,01 [0,01–0,81]
MCP-1	8,2 [5,31–15,15]	6,35 [3,14–11,1]; *p*=0,07
MIP-1β	103,9 [95,7–116,76]	106,6 [92,6–122,4]
ФНО-α	14,2 [11,0–19,06]	11,5 [7,9–13,1]*
ИЛ-1Ra	49,57 [35,42–102,5]	34,9 [23,4–57,7]*
ИЛ-9	160,14 [146,9–175,9]	167 [145,3–178,4]
ИЛ-15	0,01 [0,01–4,78]	0,01 [0,01–13,7]
Эотаксин	15,5 [10,95–24,5]	20,9 [14,4–26,5]
FGF basic	3,6 [2,7–4,58]	3,4 [2,6–4,6]
MIP-1a	0,63 [0,49–1,2]	0,79 [0,4–1,38]
ТФР bb	796,6 [609,5–1103,72]	1136,3 [639,5–1586,1]
RANTES	7189,37 [5395,3–9423,4]	6992,6 [4264,3–11637,7]
СЭФР	22,05 [0,01–101,0]	101 [0,01–101]
CTACK (CCL-27)	130,9 [111,3–170,26]	173,4 [117,2–195,1]
GRO-α (CXCL-1)	349,26 [314,6–385,8]	331,4 [312,8–383,1]
HGF	45,32 [37,5–65,7]	56,8 [46,7–86,9]*
ИФН-α2	1,4 [0,45–2,52]	1,3 [0,29–2,11]
ИЛ-1α	2,9 [1,87–4,81]	1,765 [0,56–3,27]
ИЛ-2Ra	11,9 [8,31–19,4]	10,05 [6,36–15,6]
ИЛ-3	0,04 [0,01–0,18]	0,035 [0,01–0,2]
ИЛ-12(p40)	0,255 [0,01–9,36]	0,01 [0,01–4,91]
ИЛ-16	11,8 [8,13–15,2]	9,55 [6,26–12,8]
ИЛ-18	12,86 [9,38–19,72]	9,24 [6,43–12,52]*
IP-10	126,9 [69,23–270,3]	53,1 [31,7–74,9]*
LIF	12,99 [10,06–15,8]	11,11 [9,68–13,65]
MCP-3 (CCL-7)	0,33 [0,01–1,02]	0,04 [0,01–0,28]
М-КСФ	3,38 [2,77–5,18]	2,66 [1,99–3,1]*
MIF	76,06 [53,11–121,6]	83,3 [44,6–106,8]
MIG	27,2 [13,87–48,09]	20,35 [8,16–29,16]
ФРН-β	0,97 [0,28–2,48]	0,54 [0,07–1,56]
SCF	13,6 [9,57–18,8]	13,4 [11,4–25,3]
СФРСК-β	7143,01 [5740,8–9259,2]	5737,8 [4850,6–8265,2]
SDF-1a (CXCL-12)	467,82 [163,3–602,89]	452,5 [262,6–586,7]
ФНО-β	312,7 [278,8–357,6]	332,2 [286,4–397,7]
TRAIL	4,245 [2,6–6,57]	2,305 [1,44–4,9]*

Примечание: *ИФН – интерферон; СКВ – системная красная волчанка; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИФН – интерферон; ИЛ – интерлейкин; MCP – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); MIP – макрофагальный воспалительный протеин (macrophage inflammatory protein); ФНО-α – фактор некроза опухоли α; ИЛ-1Ra – антагонист рецептора интерлейкина 1; FGF – фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor); ТФР – тромбоцитарный фактор роста; RANTES – цитокин, регулируемый при активации, экспрессируемый и секретируемый нормальными Т-клетками (regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted); СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста; CTACK – кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (cutaneous T cell-attracting chemokine); GRO-α – онкоген α, регулирующий рост (growth-regulated oncogene α); HGF – фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor); IP-10 – интерферон γ-индуцируемый протеин 10 (interferon-inducible protein 10); LIF – лейкоз-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIF – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (macrophage migration inhibitory factor); MIG – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (monokine induced by IFN-gamma); ФРН-β – фактор роста нервов β; SCF – фактор стволовых клеток (stem cell factor); СФРСК-β – сывороточный фактор роста стволовых клеток β; SDF – фактор стромальных клеток (stromal cell-derived factor); TRAIL – лиганд, вызывающий апоптоз (TNF-related apoptosis-inducing ligand); * – p<0,05 между группами*

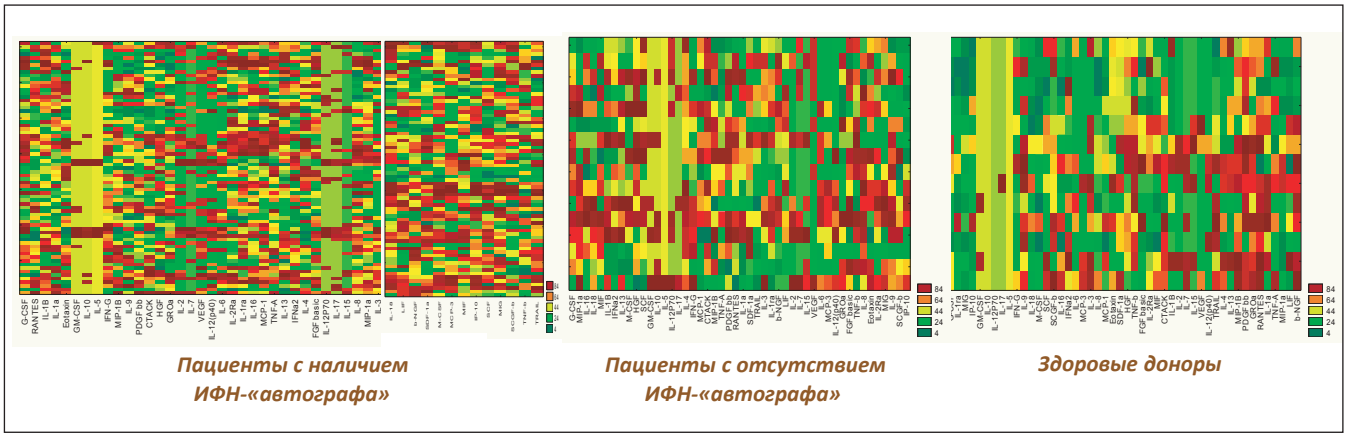


Рис. 1. *Цитокиновый профиль пациентов в зависимости от наличия интерферонового (ИФН) «автографа»*

Как видно из таблицы 2, пациенты с наличием ИФН-«автографа» имели более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-18, TRAIL (лиганд семейства ФНО, вызывающий апоптоз, TNF-related apoptosis-inducing ligand)), хемокинов (IP-10), факторов роста (макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ)), антивоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра) и более низкий уровень фактора роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor).

Затем мы оценили корреляционную взаимосвязь между экспрессией ИСГ и показателями цитокинового профиля (табл. 3).

Таблица 3*. Корреляционные взаимосвязи показателей цитокинового профиля с уровнем экспрессии интерферон-стимулированных генов (n=86)*

Показатели	Гены			
	MX1	***RSAD***	***EPSTI***	**ИФН-счет**
ГМ-КСФ	–	*r*=–0,22	–	–
ИЛ-10	*r*=–0,22	–	–	–
ИЛ-12(p70)	*r*=–0,24	–	–	–
ИЛ-1Ра	–	*r*=0,39	–	*r*=0,24
Эотаксин	*r*=–0,26	–	*r*=–0,22	*r*=–0,25
CTACK (CCL-27)	–	–	*r*=–0,23	–
HGF	*r*=–0,25	*r*=–0,23	*r*=–0,27	*r*=–0,31
ИЛ-12(p40)	–	–	*r*=0,22	–
ИЛ-18		*r*=0,3	*r*=0,25	*r*=0,27
IP-10	*r*=0,35	*r*=0,46	*r*=0,36	*r*=0,46
LIF	–	*r*=0,38	*r*=0,25	*r*=0,24
MCP-3 (CCL-7)	–	*r*=0,25	–	–
М-КСФ	*r*=0,27	*r*=0,27	*r*=0,24	*r*=0,26
MIG	*r*=0,23	–	–	*r*=0,23
СФРСК-β	–	–	*r*=0,22	–
SDF-1a (CXCL-12)	–	–	*r*=–0,22	–

Примечание: *ИФН – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ – интерлейкин; ИЛ-1Ра – антагонист рецептора интерлейкина 1; CTACK – кожный хемокин, привлекающий Т-клетки (cutaneous T cell-attracting chemokine); HGF – фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor); IP-10 – интерферон γ-индуцируемый протеин 10 (interferon-inducible protein 10); LIF – лейкоз-ингибирующий фактор (leukemia inhibitory factor); MCP – моноцитарный хемотаксический протеин (monocyte chemotactic protein); М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; MIG – монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (monokine induced by IFN-gamma); СФРСК-β – сывороточный фактор роста стволовых клеток β; SDF – фактор стромальных клеток (stromal cell-derived factor); p<0,05 во всех случаях*

Как видно из таблицы 3, отмечалась позитивная корреляционная взаимосвязь уровня *MX1* с IP10, М-КСФ и монокином, индуцируемым гамма-интерфероном (MIG, monokine induced by IFN-gamma); *RSAD* – с ИЛ-1Ра, ИЛ-18, IP-10, лейкоз-ингибирующим фактором (LIF, leukemia inhibitory factor), моноцитарным хемотаксическим протеином (MCP, monocyte chemotactic protein) 3 и М-КСФ; *EPSTI* – с ИЛ-12(p40), ИЛ-18, IP-10, LIF, М-КСФ и сывороточным фактором роста стволовых клеток β; ИФН-счета – с ИЛ-1Ра, ИЛ-18, IP-10, LIF, М-КСФ и MIG. Была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня экспрессии *MX1* с ИЛ-10, ИЛ-12(p70), эотаксином и фактором роста гепатоцитов (HGF, hepatocyte growth factor); *RSAD* – с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором и HGF; *EPSTI* – с эотаксином, HGF и CCL-27; ИФН-счета – с эотаксином и HGF.

Обсуждение

Нарушение в системе ИФН I типа играет важное значение в патогенезе СКВ. Гиперэкспрессия ИСГ в мононуклеарных клетках периферической крови, макрофагах почечной ткани при активном люпус-неврите, по данным различных авторов, отмечается у 60–80% больных СКВ [27–29]; при этом сывороточная активность ИФН-α у 40–50% больных не отличается от нормальных значений [27], что позволяет говорить о важной патогенетической роли ИНФ I типа не для всех больных СКВ и подтверждает существенную гетерогенность иммунологических нарушений. По нашим данным, ИФН-«автограф» определялся у 81,7% пациентов с СКВ.

Высокий уровень циркулирующего ИФН I типа статистически значимо коррелирует с наличием анти-Ro/SSA и антител к рибонуклеопротеину [30]. Уровни данных аутоантител, как правило, существенно не меняются на протяжении заболевания, что может свидетельствовать о стабильном уровне ИФН I типа у данного подмножества пациентов. Наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [9]. Так, пациенты с повышенным уровнем ИФН I типа имели больше диагностических критериев заболевания, у них чаще развивались выраженные гематологические нарушения [9], что совпадает с полученными нами данными [31]. Нам не удалось выявить статистически значимой взаимосвязи экспрессии ИСГ с активностью заболевания по индексу SLEDAI-2K [31], в связи с чем был оценен цитокиновый профиль пациентов

в зависимости от наличия ИФН-«автографа»; был выявлен более высокий уровень провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), антивоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра) и более низкий уровень HGF в группе пациентов с наличием ИФН-«автографа», что указывает на более высокую воспалительную активность у пациентов этого иммунофенотипа. Сходные данные были получены S. Nakamura и соавт. [32] при анализе экспрессии 9 цитокинов (ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-1Ра, ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО-α, ИЛ-8, макрофагального воспалительного протеина (MIP, macrophage inflammatory protein) 1β и MCP-1) в моноцитах здоровых добровольцев после их обработки сывороткой пациентов с активной СКВ. Сыворотка крови была получена от 10 больных активной СКВ с поражением почек и легких до начала иммуносупрессивной терапии; полученным биоматериалом обрабатывалась кровь здоровых добровольцев; в качестве сравнения для индукции синтеза цитокинов использовался ИФН-α и -β. Авторы установили, что после инкубации в $CD14^+$-клетках повышалась экспрессия MCP-1 и ИЛ-1Ра, что было сопоставимо с профилем экспрессии после инкубации с ИФН. Авторы выявили слабую корреляцию экспрессии моноцитами MCP-1 и ИЛ-1Ра с уровнем анти-дсДНК; корреляции со SLEDAI-2K выявить не удалось. После терапии наряду со снижением активности по SLEDAI-2K наблюдалось значительное снижение экспрессии MCP-1 и ИЛ-1Ра $CD14^+$-клетками. Также авторы проанализировали экспрессию генов моноцитов после инкубации их с сывороткой пациентов и установили, что гены с повышенной экспрессией в основном участвовали в сигнальном пути ИФН-α/-β, включая несколько ИСГ и STAT1/2 (signal transducer and activator of transcription); также был активен сигнальный путь апоптоза. В нашей работе у пациентов с повышенной экспрессией ИСГ отмечались статистически значимо более высокий уровень ИЛ-1Ра и тенденция к повышению концентрации MCP-1 (p=0,07). Рядом авторов также было продемонстрировано повышение уровня MCP-1 в сыворотке и моче пациентов с СКВ, что коррелировало с активностью заболевания и поражением почек [33–36].

Учитывая важную роль изучения ИФН-«автографа» для определения активности, тяжести и прогноза заболевания, а также методические сложности изучения экспрессии ИСГ, целесообразен поиск чувствительных и специфических сывороточных биомаркеров для оценки ИФН-статуса. Определение сывороточных биомаркеров менее трудоемко и легче поддается стандартизации. L. van den Hoogen и соавт. [37] изучили экспрессию ИСГ, а также проанализировали широкий спектр сывороточных биомаркеров в группе из 43 пациентов с СКВ и/или антифосфолипидным синдромом. ИСГ изучались в культуре моноцитов методом полимеразной цепной реакции; авторами были выбраны пять основных генов: *Ly6E*, *IFITM1*, *Serping1*, *IFI44L* и *F3 (TF)*, – по сумме которых рассчитывался суммарный ИФН-индекс. Максимальная взаимосвязь ИФН-индекса отмечалась с уровнем галектина-9 (r=0,8), IP-10 (r=0,72) и рецептора-2 ФНО (ФНО-RII) (r=0,42). При проведении ROC-анализа галектин-9 продемонстрировал наилучшие характеристики чувствительности и специфичности для выявления ИФН-«автографа» у пациентов с СКВ (AUC=0,86). Таким образом, в данной работе была продемонстрирована реальная возможность оценки ИФН-«автографа» по уровню сывороточных биомаркеров, что представляется крайне интересным для дальнейших исследований. M. Hinchcliff и соавт. [38] использовали для оценки ИФН-статуса среднее значение уровней шести хемокинов, продукция которых стимулируется ИФН, – это MCP-1, MCP-2, MIP-3β, MIG, IP-10 и IP-9. В более ранних работах было продемонстрировано значительное повышение концентрации шести выбранных показателей у пациентов с СКВ, сопровождавшееся повышенной экспрессией ИСГ в трансткриптоме цельной крови [39]. Позднее авторы предложили оценивать уровень трех хемокинов – IP-10, MIP-3β и MCP-1, – содержание которых коррелировало с активностью СКВ и изменялось на фоне терапии [40]. Нам также удалось выявить статистически значимую корреляционную взаимосвязь экспрессии ИСГ (*MX1*, *RSAD*, *EPSTI* и ИФН-счета) с уровнем IP-10, ИЛ-1Ра, ИЛ-18 и рядом других показателей, однако максимальный коэффициент корреляции отмечался с уровнем IP-10, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного показателя для оценки ИФН-статуса у пациентов с СКВ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о гиперэкспрессии ИСГ примерно у 80% пациентов с СКВ. Данный иммунологический фенотип характеризуется более высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-18, TRAIL), хемокинов (IP-10), факторов роста (М-КСФ), антивоспалительных цитокинов (ИЛ-1Ра), что позволяет говорить о более высокой воспалительной активности у данной группы пациентов. В качестве перспективного сывороточного показателя для оценки ИФН-статуса можно рассматривать уровень IP-10.

Настоящее исследование выполнено в рамках фундаментальной темы № 1021051402790-6 «Изучение иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний».

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: Авдеева А.С., Диатроптов М.Е., Четина Е.В., Горбунова Ю.Н., Попкова Т.В., Панафидина Т.А., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Авдеева А.С., Четина Е.В., Горбунова Ю.Н.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Авдеева А.С.

Критический обзор и редактирование: Авдеева А.С., Попкова Т.В., Панафидина Т.А.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

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. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365:2110-2121. doi: 10.1056/NEJMra1100359
3. Kubo NS, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Sakata K, Nakano K, Iwata S, et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients, *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10):2029-2037. doi: 10.1002/art.40180
4. Tipton CM, Fucile CF, Darce J, Chida A, Ichikawa T. Diversity, cellular origin and autoreactivity of antibody-secreting cell population expansions in acute systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol*. 2015;16(7):755-765. doi: 10.1038/ni.3175
5. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus*. 2016;25(8):850-856. doi: 10.1177/0961203316643172
6. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S, Yoshikawa M, Nakayamada S. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2018:186:21-25. doi: 10.1016/j.clim.2017.07.010
7. Longhi MP, Trumpfheller C, Idoyaga J, Caskey M, Matos I, Kluger C, et al. Dendritic cells require a systemic type I interferon response to mature and induce $CD4^+$ Th1 immunity with poly IC as adjuvant. *J Exp Med*. 2009;206(7):1589-1602. doi: 10.1084/jem.20090247
8. Le Bon A, Thompson C, Kamphuis E, Durand V, Rossmann C, Kalinke U, et al. Cutting edge: Enhancement of antibody responses through direct stimulation of B and T cells by type I IFN. *J Immunol*. 2006;176(4):2074-2078. doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2074
9. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(5):2610-2615. doi: 10.1073/pnas.0337679100
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-461 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-452-461
11. Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH, Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 1988;141(3):827-833.
12. Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Stypinska B, Walczuk E, Rzeszotarska E, Walczyk M, et al. Variety of endosomal TLRs and interferons (IFN-α, IFN-β, IFN-γ) expression profiles in patients with SLE, SSc and MCTD. *Clin Exp Immunol*. 2021;204(1):49-63. doi: 10.1111/cei.13566
13. Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol*. 1991;147(1):117-123.
14. Houssiau FA, Lefebvre C, Vanden Berghe M, Lambert M, Devogelaer JP, Renauld JC. Serum interleukin 10 titers in systemic lupus erythematosus reflect disease activity. *Lupus*. 1995;4(5):393-395. doi: 10.1177/096120339500400510
15. Tokano Y, Morimoto S, Kaneko H, Amano H, Nozawa K, Takasaki Y, et al. Levels of IL-12 in the sera of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) – relation to Th1- and Th2-derived cytokines. *Clin Exp Immunol*. 1999;116(1):169-173. doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.00862.x
16. Capper ER, Maskill JK, Gordon C, Blakemore AI. Interleukin (IL)-10, IL-1ra and IL-12 profiles in active and quiescent systemic lupus erythematosus: Could longitudinal studies reveal patient subgroups of differing pathology? *Clin Exp Immunol*. 2004;138(2):348-356. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02607.x
17. Heinzel FP, Schoenhaut DS, Rerko RM, Rosser LE, Gately MK. Recombinant interleukin 12 cures mice infected with *Leishmania major*. *J Exp Med*. 1993;177(5):1505-1509. doi: 10.1084/jem.177.5.1505
18. Zhang X, Liu C, Yang J, Ren H, Zhang J, Chen S, et al. Potential biomarkers for diagnosis and assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Int Immunopharmacol*. 2022;111:109155. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109155
19. O'Gorman WE, Kong DS, Balboni IM, Rudra P, Bolen CR, Ghosh D, et al. Mass cytometry identifies a distinct monocyte cytokine signature shared by clinically heterogeneous pediatric SLE patients. *J Autoimmun*. 2017:S0896-8411(16)30412-7. doi: 10.1016/j.jaut.2017.03.010
20. Okamato Y, Ghosh T, Okamoto T, Schuyler RP, Seifert J, Chary LL, et al. Subjects at-risk for future development of rheumatoid arthritis demonstrate a PAD4- and TLR-dependent enhanced histone H3 citrullination and proinflammatory cytokine production in $CD14^{hi}$ monocytes. *J Autoimmun*. 2021;117:102581. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102581
21. 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
22. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
23. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2017 (In Russ.)].
24. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
25. 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
26. Авдеева АС, Диатроптов МЕ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Панафидина ТА, Насонов ЕЛ. Показатели цитокинового профиля у пациентов с системной красной волчанкой: взаимосвязь с активностью заболевания и уровнем аутоантител (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(4):357-364. [Avdeeva AS, Diatroptov ME, Gorbunova YuN, Popkova TV, Panafidina TA, Nasonov EL. Cytokine profile in patients with systemic lupus erythematosus: Relationship with disease activity and autoantibody levels (preliminary results). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(4):357-364 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-357-364
27. Bengtsson AA, Rönnblom L. Role of interferons in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(3):415-428. doi: 10.1016/j.berh.2017.10.0
28. Eloranta ML, Rönnblom L. Cause and consequences of the activated type I interferon system in SLE. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(10):1103-1110. doi: 10.1007/s00109-016-1421-4
29. Arazi A, Rao DA, Berthier CC, Davidson A, Liu Y, Hoover PJ, et al.; Accelerating Medicines Partnership in SLE network. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis. *Nat Immunol*. 2019;20(7):902-914. doi: 10.1038/s41590-019-0398-x

30. Weckerle CE, Franek BS, Kelly JA, Kumabe M, Mikolaitis RA, Green SL, et al. Network analysis of associations between serum interferon-α activity, autoantibodies, and clinical features in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011;63(4):1044-1053. doi: 10.1002/art.30187
31. Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401. [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-+401 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401
32. Nakamura S, Okamoto Y, Takada H, Katsumata Y, Harigai M. A shared monocyte cytokine signature induced by serum from patients with systemic lupus erythematosus and anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis through the type I interferon pathway. *Immunol Lett*. 2025:276:107066. doi: 10.1016/j.imlet.2025.107066
33. Ruacho G, Lira-Junior R, Gunnarsson I, Svenungsson E, Bostrom EA. Inflammatory markers in saliva and urine reflect disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2022;9:e000607, doi: 10.1136/lupus-2021-000607
34. Živković V, Cvetković T, Mitić B, Stamenković B, Stojanović S, Radovanović-Dinić B, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a marker of systemic lupus erythematosus: An observational study. *Rheumatol Int*. 2018;38(6):1003-1008. doi: 10.1007/s00296-017-3888-x
35. Dong X, Zheng Z, Luo X, Ding J, Li Y, Li Z, et al. Combined utilization of untimed single urine of MCP-1 and TWEAK as a potential indicator for proteinuria in lupus nephritis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(16):e0343. doi: 10.1097/MD.0000000000010343
36. Ngamjanyaporn P, Worawichawong S, Pisitkun P, Khiewngam K, Kantachuvesiri S, Nongnuch A, et al. Predicting treatment response and clinicopathological findings in lupus nephritis with urine epidermal growth factor, monocyte chemoattractant protein-1 or their ratios. *PLoS One*. 2022;17(3):e0263778. doi: 10.1371/journal.pone.0263778
37. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810-1814. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
38. Hinchcliff M, Khanna D, De Lorenzis E, Di Donato S, Carriero A, Ross RL, et al. Serum type I interferon score as a disease activity biomarker in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: A retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2025;7(6):e403-e414. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00403-X
39. Bauer JW, Baechler EC, Petri M. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med*. 2006;3:e491. doi: 10.1371/journal.pmed.0030491
40. Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, et al. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3098-3107. doi: 10.1002/art.24803

Авдеева А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3057-9175*
Диатроптов М.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6404-0042*
Четина Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7312-2349*
Горбунова Ю.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2024-6927*
Попкова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5793-4689*
Панафидина Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1053-6952*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Клиническое значение антител к рибосомальному белку P (a-Rib-P) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом

Т.А. Лисицына[1], Т.М. Решетняк[1], М.Е. Диатроптов[1], А.С. Авдеева[1], К.С. Нурбаева[1], А.А. Абрамкин[1], Е.Л. Насонов[1,2]

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

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

Контакты: Лисицына Татьяна Андреевна, **talisitsyna@rambler.ru**
Contacts: Tatiana Lisitsyna, **talisitsyna@rambler.ru**

Поступила 02.03.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – определить клиническое значение антител к рибосомальному белку P (a-Rib-P, antibodies to ribosomal-P protein) у больных системной красной волчанкой (СКВ) и антифосфолипидным синдромом (АФС).
Материал и методы. В исследование включены 68 пациентов с достоверными диагнозами СКВ и АФС (СКВ – 25, СКВ+АФС – 19, первичный АФС (ПАФС) – 24). Преобладали женщины (72,1%) молодого возраста (в среднем 35,1±10,2 года). Все пациенты обследованы по стандартам, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России, а также осмотрены врачом-психиатром. У всех пациентов и 20 здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту, методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови были определены a-Rib-P.
Результаты. Концентрация a-Rib-P у пациентов статистически значимо выше, чем у здоровых доноров (медиана 0,004 [0,003; 0,015] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; p=0,002). Повышенный уровень a-Rib-P отмечался у 6 (13,6%) из 44 пациентов с СКВ, но не выявлен при ПАФС и у здоровых доноров. У пациентов с текущими неврологическими проявлениями, включая острое нарушение мозгового кровообращения/преходящее нарушение мозгового кровообращения, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы), уровень a-Rib-P был статистически значимо выше, чем при их отсутствии (медиана 0,004 [0,003; 0,021] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; p=0,001). Концентрация a-Rib-P статистически значимо выше у пациентов с СКВ, имеющих повышенный уровень антител к двуспиральной ДНК/антител к Smith-антигену (a-Sm), по сравнению с теми, у кого содержание этих аутоантител оставалось в норме (медиана 0,005 [0,004; 0,106] против 0,004 [0,002; 1,35] соответственно; p=0,007 и 2,41 [0,058; 10,3] против 0,005 [0,002; 0,012] Ед/мл соответственно; p=0,001). Пациенты с гиперпродукцией a-Rib-P имели статистически значимо более высокую вероятность поражения кожи (отношение шансов (ОШ) – 17,0; p<0,001) и статистически не значимо более высокую частоту поражения слизистых (ОШ=9,0), центральной нервной системы (ОШ=1,32), полиартрита (ОШ=3,75), гематологических нарушений (ОШ=3,75), высокой активности СКВ по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) (ОШ=4,33), биполярного аффективного расстройства (ОШ=4,25), большого депрессивного расстройства (ОШ=1,4), повышенной концентрации a-Sm (ОШ=5,0), антител к кардиолипину/β2-гликопротеину 1 (ОШ=2,61), к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (ОШ=2,33) и к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (ОШ=2,2), а также высокого риска тромбозов по GAPSS (Global AntiphosPholipid Syndrome Score) (ОШ=3,77).
Заключение. a-Rib-P являются высокоспецифичными для больных СКВ и не характерны для пациентов с ПАФС, ассоциируются с различными клинико-лабораторными проявлениями высокой активности СКВ, в первую очередь кожно-слизистыми, неврологическими и иммунологическими.
Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, антитела к рибосомальному белку P
Для цитирования: Лисицына ТА, Решетняк ТМ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, Нурбаева КС, Абрамкин АА, Насонов ЕЛ. Клиническое значение антител к рибосомальному белку P (a-Rib-P) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):279–287.

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO RIBOSOMAL PROTEIN P (A-RIB-P) IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Tatiana A. Lisitsyna[1], Tatiana M. Reshetnyak[1], Mikhail E. Diatroptov[1], Anastasia S. Avdeeva[1], Kamila S. Nurbaeva[1], Anton A. Abramkin[1], Evgeny L. Nasonov[1,2]

The aim – to determine the clinical significance of hyperproduction of antibodies to ribosomal protein P (a-Rib-P) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and antiphospholipid syndrome (APS).
Material and methods. The study included 68 patients with reliable diagnoses of SLE and APS (SLE – 25, SLE+APS – 19, primary APS (PAPS) – 24). Young (35,1±10,2 years) women prevailed (72,1%). All patients were examined according to the standards recommended by the Association of Rheumatologists of Russia, and also examined by a psychiatrist. a-Rib-P was determined in all patients and 20 healthy donors, matched by gender and age, by enzyme immunoassay in blood serum.
Results. The concentration of a-Rib-P in patients was significantly higher than in healthy donors (0.004 [0.003; 0.015] vs 0.002 [0.002; 0.003] U/ml, respectively; p=0.002). Elevated a-Rib-P values were detected in 6 (13.6%) out of 44 patients with SLE, but were not detected in PAPS and in healthy donors. In patients with current neurological disorders (stroke/epilepsy/hyperkinesis), the concentration of a-Rib-P is statistically significantly higher than in their absence (0.004 [0.003; 0.021] vs 0.002 [0.002; 0.003] U/ml, respectively; p=0.001). The concentration of a-Rib-P is significantly higher in patients with SLE and elevated values of antibodies

to double stranded DNA/anti-Smith antibodies (a-Sm), compared with those with normal values of these autoantibodies (0.005 [0.004; 0.106] vs 0.004 [0.002; 1.35], respectively; p=0.007 and 2.41 [0.058; 10.3] vs 0.005 [0.002; 0.012] U/ml, respectively; p=0.001). Patients with an increased a-Rib-P value had a significantly higher chance of skin (odds ratio (OR) – 17.0; p<0.001) lesions and a statistically insignificant – mucous lesions (OR=9.0), central nervous system lesion (OR=1.32), polyarthritis (OR=3.75), hematological imparements (OR=3.75), high SLE activity according to the SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) (OR=4.33), bipolar affective disorder (OR=4.25), major depressive disorder (OR=1.4), elevated concentrations of a-Sm (OR=5.0), anti-cardiolipin/anti-β2 glycoprotein 1 antibodies (OR=2.61), anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies (OR=2.33) and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies (OR=2.2), as well as a high risk of thrombosis according to GAPSS (Global AntiphosPholipid Syndrome Score) (OR=3.77).
Conclusion. a-Rib-P are highly specific for patients with SLE and aren't typical for patients with PAPS. They are associated with various clinical and laboratory manifestations of high SLE activity, primarily skin-mucosal, neurological, and immunological.
Key words: systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, antibodies to ribosomal protein P
For citation: Lisitsyna TA, Reshetnyak TM, Diatroptov ME, Avdeeva AS, Nurbaeva KS, Abramkin AA, Nasonov EL. The clinical significance of antibodies to ribosomal protein P (a-Rib-P) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):279–287 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-279-287

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов, проявляющегося многообразной клинической симптоматикой. Среди известных СКВ-опосредованных иммунологических нарушений меньшее внимание уделяется антителам к рибонуклеопротеину, рибосомальному белку P (a-Rib-P, antibodies to ribosomal-P protein), к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (a-NMDAR, anti-N-methyl-D aspartate receptors) [1, 2].

Распространенность сывороточных a-Rib-P при СКВ колеблется от 10 до 47%, в то время как в общей популяции эти антитела практически не выявляются [2, 3]. Однако, в отличие от антител к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (а-дс-ДНК), антител к Smith-антигену (a-Sm), антител к фосфолипидам (аФЛ), a-Rib-P не включены в классификационные критерии СКВ, предложенные Американской коллегией ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) [4], но, по некоторым предположениям, являются специфическим серологическим маркером СКВ (с чувствительностью 31,6% и специфичностью 99,2% [5]) и могут выявляться у пациентов с достоверной СКВ, негативных по a-Sm, а-дс-ДНК или аФЛ, и служить важным дополнительным параметром для повышения точности диагностики СКВ [3]. Ряд исследований показали, что концентрация a-Rib-P коррелирует с активностью СКВ и их гиперпродукция ассоциируется в первую очередь с нейропсихическими проявлениями СКВ (НПСКВ), волчаночным нефритом и гепатитом, но эта связь не постоянна [2, 3, 6].

Известно, что 14–95% пациентов с СКВ могут иметь НПСКВ на протяжении заболевания [7]. В настоящее время при СКВ выделяют 19 нейропсихиатрических синдромов, наиболее частыми из которых считают расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС; 57–93%), когнитивные нарушения (КН; 17–90%), цереброваскулярную болезнь, включающую острые (ОНМК) и преходящие (ПНМК) нарушения мозгового кровообращения (3–20%), судороги/эпилепсию (2,1–11,6%) [7, 8]. E. Bonfa и соавт. [9, 10] одними из первых описали высокую частоту поражения центральной нервной системы (ЦНС) у пациентов с СКВ, позитивных по a-Rib-P и ассоциацию повышенной концентрации a-Rib-P с волчаночным психозом. Последующие исследования других авторов в большинстве своем подтвердили связь гиперпродукции a-Rib-P с НПСКВ, преимущественно с психозом и тяжелой депрессией [3, 11–13]. Связь a-Rib-P с НПСКВ можно объяснить тем, что нейроны богаты рибосомами, и в случае гиперпродукции a-Rib-P именно эти клетки наиболее чувствительны к повреждающему воздействию антител, которое приводит к гибели нейронов и появлению симптомов НПСКВ [14]. Кроме того, существует точка зрения о том, что a-Rib-P вступают в перекрестную реакцию с поверхностным P-антигеном нейронов, который преимущественно обнаружен в мембране нейронов гиппокампа, и, таким образом, нарушают его функцию, что клинически проявляется в виде депрессии. Известно, что a-Rib-P перекрестно реагируют с NR2-субъединицей глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов, вызывая в данном случае психоз [15]. Гиперпродукция a-NMDAR также ассоциируется с НПСКВ, прежде всего – с психозом [2, 14]. Ожидаемо, что в случае гиперпродукции и a-Rib-P, и a-NMDAR у пациента с СКВ риск нейротоксического эффекта и развития НПСКВ выше.

Антифосфолипидный синдром (АФС) относится к приобретенным тромбофилиям, проявляется рецидивирующими тромбозами (артериальными и/или венозными), акушерской патологией (чаще синдромом потери плода) и связан с синтезом аФЛ: антикардиолипиновых (аКЛ) и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к β2-гликопротеину 1 (а-β2-ГП I) [16]. Помимо вышеперечисленных «критериальных» антител, у пациентов с АФС могут определяться антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин (а-Фс/Пт). Поражение нервной системы специфично для АФС. ОНМК/ПНМК как результат артериального тромбоза считаются вторым по частоте (19,8%) клиническим проявлением первичного АФС (ПАФС) после венозного тромбоза (38,9%) [17]. Существует также множество нейропсихических расстройств, называемых «некритериальными», возможно, в большей степени связанных с внесосудистыми, иммуноопосредованными механизмами. К ним относятся: судороги/эпилепсия, умеренные КН (УКН), деменция, мигрень, поперечный миелит, синдром Гийена – Барре, хорея, демиелинизирующее поражение, подобное рассеянному склерозу, психические расстройства. Общая частота нейропсихических расстройств у больных АФС достигает 80% [17–19].

Для пациентов с ПАФС позитивность по a-Rib-P не характерна, однако отмечено, что в случае их выявления эти пациенты имеют высокий риск развития СКВ [20]. Кроме того, a-Rib-P чаще выявляют у пациентов

с СКВ, позитивных по аФЛ (а-β2-ГП I и/или ВА) и имеющих тромбозы. Считается, что именно такая комбинация антител способна вызвать более значимое повреждение эндотелия сосудов и приводить к тромбозу [21].

a-Rib-P связывают три рибосомальных фосфопротеина (P0, P1 и P2 с молекулярными массами 38, 19 и 17 кДа соответственно). Эти фосфопротеины в основном локализованы в цитоплазме эукариотических клеток и представляют собой пентамерный мультимолекулярный комплекс, содержащий два гетеродимера P1–P2, связанных с С-концом одной молекулы P0. Эти белки являются ключевыми компонентами 60S-рибосомальной субъединицы и расположены в макромолекулярном домене, который у эукариот называют рибосомным стеблем. Они фосфорилируются различными протеинкиназами и, как полагают, участвуют в регуляции стадии удлинения синтеза белка, хотя их точная функция остается неопределенной. Гомологичная 22-аминокислотная С-концевая последовательность (С-22), общая для трех белков, используется в качестве доминантного иммунореактивного домена для выявления a-Rib-P при СКВ. Для выявления a-Rib-P традиционно используют такие методы, как иммуноблоттинг и иммуноферментный анализ (ИФА) [2, 6].

Таблица 1. *Общая характеристика больных (n=68)*

Параметры	Значение
Диагноз, *n* (%)	
– СКВ	25 (36,8)
– СКВ+АФС	19 (27,9)
– ПАФС	24 (35,3)
Пол, *n* (%):	
– мужской	19 (27,9)
– женский	49 (72,1)
Возраст (годы), M±σ	35,1±10,2
СКВ* (*n*=44)	
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й процентили]	66,0 [24,0; 138,0]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й процентили]	6,0 [2,0; 14,0]
Высокая активность СКВ (SLEDAI-2K>10), *n* (%)	16 (36,4) из 44
Индекс повреждения СКВ SLICC/ACR, Me [25-й; 75-й процентили]	1,0 [0; 2,0]
Терапия пациентов с СКВ на момент включения в исследование	
Гидроксихлорохин, *n* (%)	47 (69,1)
ГК, *n* (%)	39 (88,6)
ГИБП, *n* (%)	16 (36,4)
АФС (*n*=43)**	
Длительность АФС (мес.), Me [25-й; 75-й процентили]	120,0 [48,0; 180,0]
Индекс GAPSS, Me [25-й; 75-й процентили]	10,0 [3,0; 12,0]
Высокий риск тромбоза по GAPSS (GAPSS≥6), *n* (%)	33 (76,7) из 43
Получают антикоагулянты, *n* (%)	43 (100,0)
Длительность приема антикоагулянтов (мес.), Me [25-й; 75-й процентили]	19,0 [3,0; 84,0]

Примечание: *СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; * – суммированы больные системной красной волчанкой с и без антифосфолипидного синдрома; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; SLICC – Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics; ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); ГК – глюкокортикоиды; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ** – суммированы больные системной красной волчанкой с антифосфолипидным синдромом и первичным антифосфолипидным синдромом; GAPSS – Global Anti-Phospholipid Syndrome Score*

Цель исследования – определение клинического значения антител к рибосомальному белку P у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом, наблюдающихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (номер государственной регистрации РК 125020501434-1), одобренного локальным этическим комитетом. Для выполнения поставленной цели обследовано 68 пациентов: 25 – с СКВ, 19 – с СКВ+АФС и 24 – с ПАФС, – подписавших информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз СКВ был верифицирован в соответствии с классификационными критериями ACR 1997 г. [4], АФС – в соответствии с международными критериями 2006 г. [22]. Активность СКВ оценивалась по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [23], необратимое повреждение органов – по индексу повреждения (ИП) SLICC (Systemic Lupus Erythematosus Collaborating Clinics)/ACR [24].

Общая характеристика больных и лекарственная терапия представлены в таблице 1. Средний возраст пациентов составил 35,1±10,2 года. Среди обследованных преобладали женщины (*n*=49; 72,1%). Медиана длительности СКВ составила 66,0 [24,0; 138,0] мес., АФС – 120,0 [48,0; 180,0] мес.; медиана SLEDAI-2K – 6,0 [2,0; 14,0] баллов, ИП – 1,0 [0; 2,0] балл. Все 43 пациента с АФС были позитивны по аФЛ, 27 (62,8%) имели венозные тромбозы в анамнезе или на момент исследования, 31 (72,1%) – артериальные тромбозы; у 9 (24,3%) из 37 женщин с АФС, имевших беременность, отмечались потери беременности в анамнезе. Высокий риск тромбоза по индексу GAPSS (Global Anti-Phospholipid Syndrome Score) [25] имели 33 (76,7%) пациента с АФС. В данной выборке мы подсчитывали GAPSS без учета ВА, так как все пациенты с АФС получали антикоагулянты.

Все пациенты были обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии со стандартами, рекомендованными Ассоциацией ревматологов России. Группу контроля составили 20 сотрудников института без ревматических заболеваний, подобранных по полу и возрасту.

Диагностика ПР проводилась врачом-психиатром ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра [26] и классификацией психических расстройств Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, 5th edition) [27] в ходе полуструктурированного интервью. Использованы психологические скрининговые и диагностические шкалы (госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale) [28], шкала депрессии Монтгомери – Асберг (MADRS, Montgomery – Åsberg Depression Rating Scale) [29], шкала тревоги Гамильтона (HAM-A, Hamilton Anxiety Rating Scale) [30], проективные психологические методики, Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA, Montreal Cognitive Assessment) [31].

При включении в исследование нейропсихические проявления обнаружены у 65 (95,5%) из 68 пациентов, в том числе у 9 (13,2%) – неврологические: эпилепсия/гиперкинезы – у 7 (10,3%), текущее (давностью не более 1 месяца) ОНМК/ПНМК - у 2 (2,94%). Психиатрические проявления, преимущественно хронические варианты РТДС, имели 62 (91,2%) из 68 больных: дистимию – 26 (38,2%), рекуррентное депрессивное расстройство – 23 (33,8%), биполярное аффективное расстройство (БАР) – 7 (10,3%), генерализованное тревожное расстройство – 6 (8,82%). По степени выраженности депрессии у 17 (25,0%) пациентов состояние соответствовало большому (умеренному/выраженному) депрессивному эпизоду. Помимо РТДС, у этих же пациентов выявлены: УКН по органическому типу – у 22 (32,3%), выраженные КН (деменция) – у 3 (4,41%), шизотипическое расстройство – у 4 (5,88%). У 1 (1,47%) больной был диагностирован делирий. Частота неврологических и ПР среди пациентов трех групп не различалась.

Определение антинуклеарного фактора (АНФ) проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием Hep-2 клеток человека (IMMCO Diagnostics, США), а-дс-ДНК, IgG/IgM аКЛ, IgG/IgM а-β2-ГП I – методом ИФА на автоматическом анализаторе для лабораторной диагностики аутоиммунных заболеваний Alegria (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия) с набором реагентов для определения антител фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия). Определение IgG/IgM а-Фс/Пт проводилось методом ИФА с помощью абсорбционного микропланшетного спектрофотометра Tecan Sunrise (Австрия) с набором реагентов для определения антител фирмы AESKULISA SerinProthrombin-GM. (Германия). Концентрацию компонентов комплемента С3 и С4 определяли иммунонефелометрическим методом. У 66 пациентов и 20 здоровых доноров методом ИФА набором реагентов фирмы Cloud-Clone Corp. (США) определялась сывороточная концентрация aNMDAR [32]. Концентрация a-Rib-P определялась в сыворотке крови 68 пациентов, а также 20 здоровых доноров методом ИФА с набором реагентов фирмы Orgentec Diagnostika GmbH (Германия); за нормальные значения по рекомендации фирмы изготовителя принимали концентрацию a-Rib-P 0–10 Ед/мл, повышенной концентрацией считали значения >10 Ед/мл.

Для статистической обработки результатов использовались методы программ Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде M±σ, где M – среднее арифметическое, σ – среднеквадратическое отклонение среднего арифметического, а также в виде медианы с интерквартильным размахом (Me [25-й; 75-й процентили]). При сравнении средних по группам использовали дисперсионный анализ, учитывая размеры сравниваемых групп и характер распределения исследуемого показателя. В сомнительных случаях, когда в силу вышеуказанных причин использование методов параметрической статистики могло быть некорректным, проводили сравнения между группами с использованием критерия Манна – Уитни. При сравнении частот между группами пользовались критерием χ^2 (хи-квадрат; для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Клиническую информативность факторов риска определяли по уровню отношения шансов (ОШ) в однофакторном логистическом анализе.

Результаты

Медиана концентрации a-Rib-P у пациентов была статистически значимо выше, чем у здоровых доноров: 0,004 [0,003; 0,015] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно (p=0,002). Концентрация a-Rib-P среди пациентов с СКВ (как в сочетании с АФС, так и без АФС) была статистически значимо выше, чем среди здоровых доноров, а в группе СКВ без АФС – статистически значимо выше, чем в группе ПАФС. Повышенные значения a-Rib-P выявлены у 6 (13,6%) из 44 пациентов с СКВ, но не выявлены среди пациентов с ПАФС и здоровых доноров. Наибольшее количество пациентов с повышенными значениями a-Rib-P было в группе СКВ (n=4; 16,0%), что было статистически значимо чаще по сравнению с группой ПАФС. Чуть меньше пациентов, позитивных по a-Rib-P, выявлено в группе СКВ+АФС (n=2; 10,5%) (табл. 2).

У пациентов с текущими неврологическими проявлениями, включая ОНМК/ПНМК, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы), уровень a-Rib-P был статистически значимо выше, чем при их отсутствии (медиана 0,004 [0,003; 0,021] против 0,002 [0,002; 0,003] Ед/мл соответственно; p=0,001). Концентрация a-Rib-P также была статистически значимо выше среди пациентов с СКВ, имеющих повышенное содержание а-дс-ДНК/a-Sm, по сравнению с теми, у кого уровень этих аутоантител был в норме (0,005 [0,004; 0,106] против 0,004 [0,002; 1,35] (p=0,007) и 2,41 [0,058; 10,3] против 0,005 [0,002; 0,012] Ед/мл (p=0,001) соответственно). Статистически значимых различий по концентрации a-Rib-P в зависимости от каких-либо других

Таблица 2. *Концентрация антител к рибосомальному белку P в сыворотке*

Показатели	СКВ (n=25)	СКВ+АФС (n=19)	ПАФС (n=24)	Все пациенты (n=68)	Здоровый контроль (n=20)	p
	1	2	3	4	5	
Концентрация a-Rib-P (Ед/мл), Me [25-й; 75-й процентили]	0,005 [0,004; 0,27]	0,004 [0,003; 0,058]	0,003 [0,003; 0,0035]	0,004 [0,003; 0,015]	0,002 [0,002; 0,003]	p_{1-5}<0,001 p_{1-3}<0,001 p_{2-5}=0,011 p_{4-5}=0,002
Повышение концентрации a-Rib-P (>10 Ед/мл), n (%)	4 (16,0)	2 (10,5)	0	6 (8,82)	0	p_{1-3}=0,041

Примечание: *СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ПАФС – первичный антифосфолипидный синдром; a-Rib-P – антитела к рибосомальному белку P (antibodies to ribosomal-P protein)*

клинико-лабораторных проявлений СКВ и АФС выявлено не было.

Учитывая, что в группе ПАФС не было пациентов с повышенными значениями a-Rib-P, дальнейший анализ проводился только в группах СКВ и СКВ+АФС (n=44). Пациенты с повышенными и нормальными значениями a-Rib-P были сопоставимы по возрасту (в среднем 31,6±10,0 против 31,9±9,53 года соответственно), возрасту дебюта СКВ (23,3±8,64 против 24,3±10,1 года соответственно), преобладанию женского пола (5 (83,3%) против 29 (76,3%) соответственно). Индекс SLEDAI-2K был статистически не значимо выше в группе пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P (14,0 [6,0; 16,0] против 5,5 [2,0; 14,0] балла соответственно). Для определения ассоциации повышения уровня a-Rib-P с определенными клинико-лабораторными проявлениями был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ. У пациентов с повышенным содержанием a-Rib-P шанс выявления поражения кожи (ОШ=17,0; p<0,001) был статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальной концентрацией этих антител. Вероятность выявления высокой активности СКВ по SLEDAI-2K (ОШ=4,33), а также ряда других клинико-лабораторных проявлений активности СКВ, включая поражение слизистых (ОШ=9,0), суставов (ОШ=3,75), гематологические нарушения (ОШ=3,75), поражение центральной нервной системы (ОШ=1,32), повышенную концентрацию a-Sm (ОШ=5,0), аФЛ (аКЛ/a-β2-ГП I; ОШ=2,61), a-Фс/Пт (ОШ=2,33) и a-NMDAR (ОШ=2,2), а также высокого риска тромбозов по GAPSS (ОШ=3,77), была несколько выше у пациентов, позитивных по a-Rib-P, однако эти различия были статистически не значимы, вероятно, в связи с малой численностью группы и высокой вариабельностью данных (табл. 3).

Статистически значимых различий по частоте текущих психических расстройств (РТДС, шизотипического расстройства, психотических расстройств, УКН и деменции) у пациентов с повышенным и нормальным уровнем a-Rib-P не выявлено, хотя вероятность выявления БАР при повышении уровня a-Rib-P была в 4,25 раза, большого депрессивного расстройства – в 1,4 раза выше, чем среди пациентов с нормальными концентрациями этих антител (p>0,05) (табл. 4).

Учитывая отсутствие статистически значимых различий по частоте ряда клинико-лабораторных проявлений СКВ в зависимости от позитивности по a-Rib-P, но при этом высокие показатели ОШ, был проведен корреляционный анализ, который выявил статистически значимую (p<0,05) положительную корреляционную связь повышенной концентрации a-Rib-P с текущим поражением кожи (R=0,49), слизистых (R=0,34), нейропсихическими проявлениями (R=0,35), полиартритом (R=0,32), гематологическими (R=0,26) и иммунологическими (R=0,42) нарушениями, концентрацией a-дс-ДНК (R=0,56), a-Sm (R=0,45), a-NMDAR (R=0,29), АНФ (R=0,35), гипокомплементемией (R=0,27).

Таблица 3. *Ассоциация клинико-лабораторных проявлений системной красной волчанки и антифосфолипидного синдрома с повышенной концентрацией антител к рибосомальному белку P (однофакторный логистический регрессионный анализ)*

Параметры	**Пациенты с повышением уровня a-Rib-P, *n* (%) (*n*=6)**	**Пациенты без повышения уровня a-Rib-P, *n* (%) (*n*=38)**	**ОШ**	**95% ДИ**	***p***
Высокая активность СКВ (SLEDAI-2K>10)	4 (66,7)	12 (31,6)	4,33	0,69–27,0	н/з
Поражение ЦНС	1 (16,7)	5 (13,1)	1,32	0,12–13,7	н/з
Поражение почек	0	11 (28,9)	н/п	н/п	н/з
Поражение кожи	4 (66,7)	4 (10,5)	17,0	2,32–124,1	<0,001
Поражение слизистых	2 (33,3)	2 (5,26)	9,0	0,98–82,5	н/з
Экссудативный полисерозит	0	6 (15,7)	н/п	н/п	н/з
Полиартрит	3 (50,0)	8 (21,0)	3,75	0,63–22,2	н/з
Гематологические нарушения	3 (50,0)	8 (21,0)	3,75	0,63–22,2	н/з
АНФ на HEp-2 (≥1/160)	6 (100)	35 (92,1)	н/п	н/п	н/з
Повышение концентрации a-дс-ДНК	3 (50,0)	25 (65,7)	0,26	0,05–1,21	н/з
Повышение концентрации a-Sm	2 (50,0) из 4	5 (16,7) из 30	5,0	0,56–44,3	н/з
Повышение концентрации a-РНП	0	4 (11,1) из 36	н/п	н/п	н/з
Гипокомлементемия (C3/C4)	6 (100)	25 (65,7)	н/п	н/п	н/з
Повышение концентрации аФЛ (аКЛ/a-β2-ГП I)	2 (66,7) из 3	13 (43,3) из 30	2,61	0,21–32,0	н/з
Повышение концентрации a-Фс/Пт	2 (66,7) из 3	12 (46,1) из 26	2,33	0,18–29,0	н/з
Высокий риск тромбоза по GAPSS	2 (66,7) из 3	9 (34,6) из 26	3,77	0,30–47,5	н/з
Повышение концентрации a-NMDAR	1 (16,7)	3 (8,33) из 36	2,20	0,19–25,5	н/з

Примечание: *a-Rib-P – антитела к рибосомальному белку P (antibodies to ribosomal-P protein); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; СКВ – системная красная волчанка; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ЦНС – центральная нервная система; поражение ЦНС – острые нарушения мозгового кровообращения/преходящие нарушения мозгового кровообращения/судорожный синдром; поражение кожи – эритема-«бабочка», генерализованные эритематозные высыпания, дискоидная сыпь; поражение слизистых – энантема твердого неба, язвы слизистой рта и носоглотки; гематологические нарушения – гемолитическая анемия, лейкопения <4×10⁹/л, тромбоцитопения <100×10⁹/л; АНФ – антинуклеарный фактор; a-дс-ДНК – антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте; a-Sm – антитела к Smith-антигену; a-РНП – антитела к рибонуклеопротеину; аФЛ – антитела к фосфолипидам; аКЛ – антикардиолипиновые антитела; a-β2-ГП I – антитела к β2-гликопротеину 1; a-Фс/Пт – антитела к комплексу фосфатидилсерин/протромбин; GAPSS – Global AntiphosPholipid Syndrome Score; a-NMDAR – антитела к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат рецепторов (anti-N-methyl-D aspartate receptors); н/з – статистически не значимо; н/п – не применимо*

Таблица 4. *Ассоциация психических расстройств у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом с повышенной концентрацией антител к рибосомальному белку Р (однофакторный логистический регрессионный анализ)*

Параметры	Повышение уровня a-Rib-P, *n* (%) (*n*=6)	Без повышения уровня a-Rib-P, *n* (%) (*n*=38)	ОШ	95% ДИ	*p*
Текущее любое РТДС	6 (100)	37 (97,3)	н/п	н/п	н/з
Большая депрессия	2 (33,3)	10 (26,3)	1,40	0,22–8,85	н/з
Малая депрессия	3 (50,0)	22 (57,9)	0,72	0,13–4,08	н/з
Биполярное аффективное расстройство	2 (33,3)	4 (10,5)	4,25	0,58–31,0	н/з
Рекуррентное депрессивное расстройство	1 (16,7)	11 (28,9)	0,49	0,05–4,69	н/з
Дистимия	3 (50,0)	20 (52,6)	0,90	0,16–5,03	н/з
Генерализованное тревожное расстройство	0	2 (5,26)	н/п	н/п	н/з
Деменция	0	2 (5,26)	н/п	н/п	н/з
УКН по органическому типу (МоСА<26 баллов)	0	12 (33,3) из 36	н/п	н/п	н/з
Шизотипическое расстройство	0	1 (2,63)	н/п	н/п	н/з
Текущий делирий	0	1 (2,63)	н/п	н/п	н/з

Примечание: *a-Rib-P – антитела к рибосомальному белку Р (antibodies to ribosomal-P protein); ОШ – отношение шансов; 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра; УКН – умеренные когнитивные нарушения; МоСА – Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment); н/з – статистически не значимо; н/п – не применимо*

Обсуждение

Роль a-Rib-P в качестве биомаркера СКВ остается неясной с момента открытия этих антител в 1960-х годах, отчасти из-за противоречивых данных об их связи с различными проявлениями заболевания. Проведенное нами исследование впервые в России продемонстрировало, что 13,6% больных СКВ с АФС и без АФС имеют повышенную концентрацию a-Rib-P. Повышения уровня a-Rib-P у пациентов с ПАФС не отмечено, как и в работах других авторов [20]. В целом эти результаты согласуются с данными метаанализа M.Y. Choi и соавт. [3], основанного на результатах 62 исследований с общим числом больных более 6 тысяч, в котором говорится о присутствии a-Rib-P у 10–47% пациентов с СКВ. Такая разница по частоте может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, для определения a-Rib-P используются различные методы, прежде всего ИФА и иммуноблоттинг, обладающие различной чувствительностью и гетерогенностью. Считается, что ИФА со всеми тремя рибосомальными белками P0, P1 и P2 в качестве антигенных мишеней в сочетании с другими тестами, такими как двойная иммунодиффузия и/или иммуноблоттинг, дает более достоверные результаты при низкой гетерогенности. Во-вторых, частота обнаружения a-Rib-P зависит от этнической принадлежности пациентов: чаще всего a-Rib-P выявляются у азиатских пациентов с СКВ (36–38% в китайской когорте, 42% – в японской), реже – у представителей афро-карибских стран (20%) и наиболее редко – у европеоидов (в среднем – 13%, в канадской когорте – 8%, в датской – 7,1%, в болгарской – 6%). Кроме того, в определенных этнических группах выявлена взаимосвязь между частотой обнаружения a-Rib-P и наличием *HLA-DQB1*0602* и *DQB1*0302* аллелей II класса главного комплекса гистосовместимости человека. В-третьих, среди детей с СКВ частота выявления a-Rib-P выше (26,7–42%), чем среди взрослых пациентов (6,5–7,7%) [3, 33]. В нашей работе проследить эти взаимосвязи было невозможно, так как исследование a-Rib-P было выполнено одним методом – ИФА, все пациенты были европеоидами, не отмечено различий по текущему возрасту и возрасту дебюта СКВ между группами в зависимости от повышения концентрации a-Rib-P.

Во многих исследованиях отмечена ассоциация гиперпродукции a-Rib-P с высокой общей активностью СКВ, определявшейся с помощью различных индексов, чаще SLEDAI-2K [5, 33–35]. В нашей работе статистически значимых различий как по величине SLEDAI-2K, так и по частоте высокой активности СКВ у пациентов с повышенным и нормальным уровнем a-Rib-P не наблюдалось, однако нельзя не отметить, что вероятность выявления высокой активности заболевания была более чем в 4 раза выше у пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P, что, по всей вероятности, не случайно и более масштабное исследование может способствовать выявлению статистически значимых различий. Кроме того, мы подтвердили статистически значимую связь повышенной концентрации a-Rib-P с таким проявлением активности СКВ, как поражение кожи, что характерно для европейских популяций больных [34, 35], а корреляционный анализ выявил статистически значимую связь повышения концентрации a-Rib-P не только с поражением кожи, но также с поражением слизистых, суставов, гематологическими и иммунологическими нарушениями в рамках активности СКВ; в то время как связи с активным волчаночным нефритом мы не отметили, другими авторами по этому вопросу были получены противоречивые результаты [3, 33–35].

Связь гиперпродукции a-Rib-P с НПСКВ по данным литературы не однозначна: существуют работы, как подтверждающие [3, 12, 36], так и опровергающие ее [5, 33, 35]. Наиболее доказана связь a-Rib-P с психозом/делирием и тяжелой депрессией на фоне активной СКВ [3, 9, 10]. Среди наших пациентов не отмечена ассоциация гиперпродукции a-Rib-P с психотическим расстройством и депрессией, но выявлена статистически не значимо более высокая частота БАР у пациентов с повышенной концентрацией a-Rib-P, хотя нужно отметить, что в нашем исследовании был только один пациент с делирием, что крайне мало и не позволяет делать однозначные выводы. Необходимо также сказать, что в нашей работе встречаемость хронических депрессивных расстройств была очень

высокой (72%) так же, как и в исследовании R. Gerli и соавт. [34] (70%), но связь большинства из них с текущей активностью СКВ не прослеживалась [8]: как и в цитируемой работе, чаще депрессивное расстройство было сопутствующим заболеванием и предшествовало дебюту СКВ, что, по-видимому, и послужило причиной отсутствия ассоциации с гиперпродукцией a-Rib-P. Однако в нашей когорте больных СКВ, как и в исследовании M. Elghali и соавт. [35], выявлена статистически значимо более высокая концентрация a-Rib-P у пациентов с неврологическими нарушениями (ОНМК/ПНМК, судорожный синдром (эпилепсия, гиперкинезы)).

Так же, как и другие авторы [35, 36], мы обнаружили почти в 4 раза более высокую вероятность выявления (p>0,05) и статистически значимую положительную корреляционную связь гематологических нарушений в рамках СКВ с гиперпродукцией a-Rib-P. Большинство работ демонстрируют ассоциацию гиперпродукции a-Rib-P с иммунологическими маркерами активной СКВ – повышенным содержанием a-дс-ДНК и a-Sm [3, 5]. Мы подтвердили, что в случае увеличения концентрации a-дс-ДНК, и особенно a-Sm, выше референсных значений, концентрация a-Rib-P статистически значимо выше, а вероятность выявления повышенного уровня a-Sm у пациентов, позитивных по a-Rib-P, в 5 раз выше. Кроме того, в нашей работе отмечено увеличение более чем в 2 раза вероятности выявления повышенной концентрации различных аФЛ (аКЛ/a-β2-ГП I/a-Фс/Пт) у пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P. Это согласуется с данными R. Gerli и соавт. [34], показавшими ассоциацию повышения a-Rib-P с более высоким содержанием аКЛ класса IgG и I. Takeda и соавт. [21], отметившими, что одновременное присутствие a-Rib-P, аβ2ГП-1 и/или ВА у больных СКВ чаще ассоциируется с АФС, приводит к повреждению эндотелия и развитию тромбоза, а также с данными L. Caponi и соавт. [37], продемонстрировавшими возможность перекрестного реагирования этих антител с антигенными мишенями и связанное с этим усиление риска тромбоза у пациентов с активной СКВ. В нашем исследовании также отмечалась статистически не значимая, но несколько более высокая вероятность выявления высокого риска тромбоза по GAPSS у пациентов с гиперпродукцией a-Rib-P.

Работ, в которых бы оценивалась одновременно гиперпродукция a-Rib-P и a-NMDAR, крайне мало. В нашем исследовании выявлена более высокая вероятность гиперпродукции a-NMDAR у пациентов с повышенными значениями a-Rib-P, что, по-видимому, не случайно, так как a-NMDAR являются разновидностью a-дс-ДНК, способных оказывать повреждающее воздействие на нейроны, и их гиперпродукция ассоциируется с НПСКВ. Считается, что в присутствии a-Rib-P, a-Sm и аФЛ происходит активация моноцитов с последующим избыточным образованием интерлейкина 6, фактора некроза опухоли α и фактора роста эндотелия сосудов, приводящим к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, что имеет важное значение для реализации нейротоксичности a-NMDAR у пациентов с СКВ. Кроме того, a-Rib-P сами обладают нейротоксичностью и, помимо способности связываться с поверхностью нейрона, рассматриваются как антилимфоцитарные аутоантитела, связывающиеся с рецепторами на поверхности Т-лимфоцитов, что, возможно, играет роль в патогенезе лимфопении и дисфункции лимфоцитов при СКВ. Было показано, что a-Rib-P, подобно a-дс-ДНК, проникают в живые клетки, изменяя синтез белков и в некоторых случаях, индуцируя апоптоз, что является важным аспектом патогенеза СКВ [38, 39].

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что a-Rib-P являются высокоспецифичными для больных СКВ, не характерны для ПАФС и ассоциируются с различными клинико-лабораторными проявлениями высокой активности СКВ, прежде всего с кожно-слизистыми, неврологическими и иммунологическими. Необходимо проведение более масштабных исследований, направленных на подтверждение важной роли a-Rib-P в патогенезе СКВ и возможности включения их в перечень аутоантител, относящихся к классификационным критериям заболевания.

Работа выполнена в рамках фундаментального научного исследования (номер государственной регистрации РК 125020501434-1) и одобрена этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

Авторы статьи выражают благодарность врачу-психиатру ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой Борисовой Анастасии Борисовне за обследование пациентов для выявления психических расстройств.

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: Лисицына Т.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л.

Интерпретация результатов: Лисицына Т.А., Нурбаева К.С., Абрамкин А.А.

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

Критический обзор и редактирование: Решетняк Т.М., Диатроптов М.Е., Авдеева А.С.

Общее руководство: Насонов Е.Л.

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. Sato S, Temmoku J, Fujita Y, Yashiro-Furuya M, Matsuoka N, Asano T, et al. Autoantibodies associated with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: The quest for symptom-specific biomarkers. *Fukushima J Med Sci*. 2020;66(1):1-9. doi: 10.5387/fms.2020-02
3. Choi MY, FitzPatrick RD, Buhler K, Mahler M, Fritzler MJ. A review and meta-analysis of anti-ribosomal P autoantibodies

in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102463. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102463
4. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725. doi: 10.1002/art.1780400928
5. Wang Y, Luo P, Guo T, Zou L, Shi J, Chen P. Study on the correlation between anti-ribosomal P protein antibody and systemic lupus erythematosus. *Medicine*. 2020;99:20(e20192). doi: 10.1097/MD.0000000000020192
6. Marín JD, Vargas S, Ruiz-Ordoñez I, Posso-Osorio I, Nieto-Aristizábal I, Barrera MC, et al. Association of antiribosomal P antibody with neurological and systemic manifestations in patients with systemic lupus erythematosus in Southwestern Colombia. *J Appl Lab Med*. 2022;7(1):3-11. doi: 10.1093/jalm/jfab045
7. Hanly JG, Inanç M. The neurology of lupus. *J Neurol Sci*. 2021;424:117419. doi: 10.1016/j.jns.2021.117419
8. Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ. Психические расстройства у больных системной красной волчанкой: ассоциация с активностью и течением ревматического заболевания. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):392-397. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DY, Reshetnyak TM. Mental disorders in patients with systemic lupus erythematosus: Association with activity and the course of rheumatic disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(5):392-397 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2023.05.202208
9. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum*. 1986;29:981-985. doi: 10.1002/art.1780290806
10. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med*. 1987;317(5):265-271. doi: 10.1056/NEJM198707303170503
11. Deijns SJ, Broen JCA, Kruyt ND, Schubart CD, Andreoli L, Tincani A, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102592. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102592
12. Leng Q, Su J, Wang X, Zhuang B, Liu L, Deng X, et al. Anti-ribosomal P protein antibodies and insomnia correlate with depression and anxiety in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *Heliyon*. 2023;9(5):e15463. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15463
13. Chessa E, Piga M, Perra A, Pintus E, Porcu M, Serafini C, et al. Effect of anti-P ribosomal and anti-NR2 antibodies on depression and cognitive processes in SLE: An integrated clinical and functional MRI study. *Lupus Sci Med*. 2023;10(2):e001005. doi: 10.1136/lupus-2023-001005
14. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, Lu Y, Ho CS, Tam WW, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2016;15(2):124-138. doi: 10.1016/j.autrev.2015.10.003
15. Tomalla V, Schmeisser MJ, Weinmann-Menke J. Mouse models, antibodies, and neuroimaging: Current knowledge and future perspectives in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Front Psychiatry*. 2023;14:1078607. doi: 10.3389/fpsyt.2023.1078607
16. Решетняк ТМ, Чельдиева ФА, Нурбаева КС, Лила АМ, Насонов ЕЛ. Антифосфолипидный синдром: диагностика, механизм развития, вопросы терапии. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2020;4:4-21. [Reshetnyak TM, Cheldieva FA, Nurbaeva KS, Lila AM, Nasonov EL. Antiphospholipid syndrome: Diagnosis, development, therapy. *Thrombosis, Hemostasis, and Rheology*. 2020;4:4-21 (In Russ.)]. doi: 10.25555/THR.2020
17. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-1027. doi: 10.1002/art.10187
18. Sciascia S, Amigo MC, Roccatello D, Khamashta M. Diagnosing antiphospholipid syndrome: 'Extra-criteria' manifestations and technical advances. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(9):548-560. doi: 10.1038/nrrheum.2017.124
19. Борисова АБ, Лисицына ТА, Вельтищев ДЮ, Решетняк ТМ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, и др. Психические расстройства у больных антифосфолипидным синдромом: ассоциация с клинико-иммунологическими проявлениями заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):176-185. [Borisova AB, Lisitsyna TA, Veltishchev DYu, Reshetnyak TM, Seravina OF, Kovalevskaya OB, et al. Mental disorders in antiphospholipid syndrome patients: Association with clinical and immunological manifestations of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024; 62(2):176-185 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-176-185
20. Freire PV, Watanabe E, dos Santos NR, Bueno C, Bonfá E, de Carvalho JF. Distinct antibody profile: A clue to primary antiphospholipid syndrome evolving into systemic lupus erythematosus? *Clin Rheumatol*. 2014;33(3):349-353. doi: 10.1007/s10067-013-2472-3
21. Takeda I, Iwadate H, Sugisaki K, Takahashi A, Nogae S, Kanno T, et al. Anti-ribosomal P antibodies are associated with nephritis, vascular thrombosis and lymphocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Fukushima J Med Sci*. 2005;51(1):11-18. doi: 10.5387/fms.51.11
22. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x
23. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288-291.
24. 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
25. Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta MA, Bertolaccini ML. GAPSS: The Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(8):1397-1403. doi: 10.1093/rheumatology/kes388
26. Какорина ЕП, Максимова МВ, Мишнев ОД. Использование Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра (МКБ-10) в практике отечественной медицины. М.;2012. [Kakorina EP, Maksimova MV, Mishnev OD. Use of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision (ICD-10) in the practice of domestic medicine. Moscow;2012 (In Russ.)].
27. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. 2013.
28. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
29. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-389. doi: 10.1192/bjp.134.4.382
30. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50-55. doi: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
32. Лисицына ТА, Борисова АБ, Решетняк ТМ, Вельтищев ДЮ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС, и др. Клиническое значение антител к NR2-субъединице глутаматных N-метил-D-аспартат-рецепторов (aNMDAR) у больных системной красной волчанкой и антифосфолипидным синдромом. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(2):168-175. [Lisitsyna TA, Borisova AB, Reshetnyak TM, Veltishchev DYu, Diatroptov ME,

Avdeeva AS, et al. Clinical significance of the determination of antibodies to the NR2 subunit of glutamate N-methyl-D-aspartate receptors (aNMDAR) in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(2):168-175 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-168-175
33. Kamstrup SL, Schmidt NS, Langkilde HZ, Nilsson AC, Voss A. Anti-ribosomal-P protein antibodies and systemic lupus erythematosus (SLE): In a cross-sectional study of Danish adult patients with SLE, no significant association is found between anti-ribosomal-P and neuropsychiatric SLE. *Lupus Sci Med*. 2025;12(2):e001550. doi: 10.1136/lupus-2025-001550
34. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: Prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(12):1357-1366. doi: 10.1093/rheumatology/41.12.1357
35. Elghali M, Yosr B, Syrine D, Mahbouba J, Nabil S, Sonia H. Isolated anti-ribosomal P antibodies are associated with reduced risk of renal and articular involvement in systemic lupus erythematosus patients. An observational study from one center. *Reumatologia*. 2025;63(1):27-34. doi: 10.5114/reum/197390
36. Valões CC, Molinari BC, Pitta AC, Gormezano NW, Farhat SC, Kozu K, et al.; Brazilian Childhood-onset Systemic Lupus Erythematosus Group. Anti-ribosomal P antibody: A multicenter study in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(5):484-489. doi: 10.1177/0961203316676386
37. Caponi L, Anzilotti C, Longombardo G, Migliorini P. Antibodies directed against ribosomal P proteins cross-react with phospholipids. *Clin Exp Immunol*. 2007;150(1):140-143. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03466.x
38. Arinuma Y, Yamaoka K. Developmental process in diffuse psychological/neuropsychiatric manifestations of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Immunol Med*. 2021;44(1):16-22. doi: 10.1080/25785826.2020.1791401
39. Toubi E, Shoenfeld Y. Clinical and biological aspects of anti-P-ribosomal protein autoantibodies. *Autoimmun Rev*. 2007;6(3):119-125. doi: 10.1016/j.autrev.2006.07.004

Лисицына Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9437-406X*
Решетняк Т.М. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3552-2522*
Диатроптов М.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6404-0042*
Авдеева А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3057-9175*
Нурбаева К.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6685-7670*
Абрамкин А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1504-5645*
Насонов Е.Л. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1598-8360*

Галектины-1,3,9 и генный автограф интерферона I типа при системной красной волчанке: есть ли взаимосвязь?

Л.В. Кондратьева, Т.А. Панафидина, Т.В. Попкова, Ю.Н. Горбунова, М.Е. Диатроптов, Е.В. Четина, А.С. Авдеева

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: Кондратьева Любовь Валерьевна, **kondratyeva.liubov@yandex.ru**
Contacts: Liubov Kondratyeva, **kondratyeva.liubov@yandex.ru**

Поступила 05.02.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – уточнить взаимосвязь сывороточных уровней галектинов-1, -3 и -9 с генным автографом интерферона I типа (IFNGS, interferon gene signature) и сравнить возможности их использования в качестве биомаркеров «позитивного» интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой (СКВ)
Материал и методы. В поперечное исследование включено 60 женщин и 11 мужчин с диагнозом СКВ, установленным по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. Медиана возраста пациентов составила 33 [25; 43] года, длительности заболевания – 30 [2; 132] месяцев. Высокую и очень высокую активность СКВ (SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) >10) имели 19 (26,8%) больных, умеренную (SLEDAI-2K=5–10) – 24 (33,8%) пациента. Глюкокортикоиды получали 58 (81,7%), гидроксихлорохин – 57 (80,3%), иммуносупрессанты – 28 (39,4%) пациентов. В контрольную группу вошли 20 человек без иммуновоспалительных ревматических заболеваний. IFNGS оценивали по экспрессии интерферон-индуцированных генов (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1*) с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Если средний уровень экспрессии указанных генов у больного превышал таковой в группе контроля, IFNGS считали «положительным», в противном случае – «отрицательным». Уровни галектинов-1, -3 и -9 определяли в сыворотке крови больных СКВ иммуноферментным методом (реактивы Cloud-Clone Corp., Китай).
Результаты. «Положительный» IFNGS выявлен у 53 (74,6%) из 71 пациента с СКВ. Концентрации галектина-1 и галектина-3 оказались сопоставимы у пациентов с «положительным» и «отрицательным» IFNGS, а уровень галектина-9 был выше у пациентов с гиперэкспрессией генов (медиана – 0,009 [0,002; 0,69] против 0,002 [0,001; 0,003] пг/мл соответственно; p=0,02). Обнаружена слабая корреляция сывороточного содержания галектина-9 с экспрессией гена *EPSTI1* (r=0,26; p=0,03). При проведении ROC-анализа возможности использования уровня галектина-9 в качестве маркера «положительного» IFNGS площадь под кривой составила 0,682 (95%-й доверительный интервал: 0,537–0,827; p=0,021), точка отсечения – 0,0025 пг/мл (чувствительность 71,7%, специфичность 72,2%).
Заключение. У пациентов с СКВ сывороточные концентрации галектина-9, но не галектинов-1 и -3, были связаны с гиперэкспрессией гена *EPSTI1*, индуцируемого интерфероном I типа. ROC-анализ продемонстрировал среднее качество модели в случае использования галектина-9 как единственного серологического биомаркера «позитивного» IFNGS при СКВ. В дальнейших исследованиях необходимо уточнить диагностическую ценность комбинации галектина-9 с другими белками, синтез которых зависит от интерферона I типа
Ключевые слова: галектин-1, галектин-3, галектин-9, интерферон I типа, генный автограф, биомаркеры, системная красная волчанка
Для цитирования: Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Диатроптов МЕ, Четина ЕВ, Авдеева АС. Галектины-1,3,9 и генный автограф интерферона I типа при системной красной волчанке: есть ли взаимосвязь? *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):288–292.

GALECTINS-1, -3, -9 AND TYPE I INTERFERON SIGNATURE IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: IS THERE A RELATIONSHIP?

Liubov V. Kondratyeva, Tatiana A. Panafidina, Tatiana V. Popkova, Yulia N. Gorbunova, Mikhail E. Diatroptov, Elena V. Tchetina, Anastasia S. Avdeeva

The aim of the study – to clarify the relationship between serum levels of galectins-1, -3, and -9 and type I interferon gene signature (IFNGS) and to compare its potential as biomarkers of "positive" interferon status in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).
Material and methods. The cross-sectional study included 60 women and 11 men with a diagnosis of SLE established according to the SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 criteria. The patients' age was 33 [25; 43] years, and the median duration of the disease was 30 [2; 132] months. 19 (26.8 %) patients had high and very high SLE activity (SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) >10), and 24 (33.8%) had moderate activity (SLEDAI-2K=5–10). Glucocorticoids were received by 58 (81.7%), hydroxychloroquine – by 57 (80.3%), immunosuppressants – by 28 (39.4%) patients. The control group included 20 people without immunoinflammatory rheumatic diseases. IFNGS were evaluated by the expression of interferon-induced genes (*MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1*) using real-time polymerase chain reaction. If the average indicated genes expression in the patient exceeded that in the control group, IFNGS was considered "positive", if not – "negative". Galectin-1, -3 and -9 levels were determined in the blood serum of SLE patients by the enzyme-linked immunosorbent assay (reagents by Cloud-Clone Corp., China).
Results. "Positive" IFNGS was detected in 53 (74.6%) of 71 patients with SLE. The galectin-1 and galectin-3 concentrations were comparable in patients with "positive" and "negative" IFNGS, while the level of galectin-9 was higher in patients with gene overexpression (0.009 [0.002; 0.69] vs 0.002 [0.001; 0.003] pg/ml, respectively; p=0.02). A weak correlation was found between serum galectin-9 levels and *EPSTI1* gene expression (r=0.26; p=0.03). In the ROC analysis of using galectin-9 levels as a marker of "positive" IFNGS, the area under the curve was 0.682 (95% confidence interval: 0.537–0.827; p=0.021), and the cutoff point was 0.0025 pg/ml (sensitivity 71.7%, specificity 72.2%).

Conclusion. In SLE patients, serum concentrations of galectin-9, but not galectin-1 and galectin-3, were associated with overexpression of type I interferon-induced genes, namely, *EPSTI1*. ROC-analysis demonstrated the average quality of the model in the case of using galectin-9 as the only serological biomarker of "positive" IFNGS in SLE. Further research is needed to clarify the diagnostic value of the combination of galectin-9 with other proteins whose synthesis depends on type I interferon.
Key words: galectin-1, galectin-3, galectin-9, type I interferon genes signatures, biomarkers, systemic lupus erythematosus
For citation: Kondratyeva LV, Panafidina TA, Popkova TV, Gorbunova YuN, Diatroptov ME, Tchetina EV, Avdeeva A.S. Galectins-1, -3, -9 and type I interferon signature in systemic lupus erythematosus: Is there a relationship? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(3):288–292 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-288-292

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов [1].

В настоящее время патогенез СКВ рассматривают как сложное сочетание нарушений врожденного и приобретенного иммунитета с преобладанием в каждом конкретном случае одного из двух основных иммунофенотипов: В-лимфоцитарного или интерферонового [2]. При выборе терапии СКВ ведущий механизм иммунологических нарушений учитывается только косвенно, по присутствующим симптомам. Однако при некоторых проявлениях СКВ могут быть задействованы оба звена патогенеза [3, 4]. Для более персонифицированного подхода к назначению уже существующих лекарственных препаратов и при проведении клинических испытаний новых было бы желательно определение генного автографа интерферона (ИФН) I типа (IFNGS, interferon gene signature), отражающего способность ИФН I типа усиливать экспрессию определенных генов в периферических мононуклеарах и плазмацитоидных дендритных клетках. Однако это трудоемкий процесс, практически неосуществимый в условиях реальной клинической практики.

Некоторые авторы предлагают вместо IFNGS оценивать более простые серологические биомаркеры – белки, синтез которых стимулирует ИФН, например, галектин-9 [5, 6]. Его уровни, как и содержание в крови галектинов-1 и -3, других представителей того же семейства, при СКВ выше, чем у здоровых людей, но их клиническое значение пока изучено недостаточно [5–8].

Ранее мы обнаружили, что сывороточные концентрации галектина-1 повышены у пациентов со специфическим волчаночным поражением кожи. Кроме того, уровни галектинов-1, -3 и -9 коррелировали с титром антител к двухцепочечной ДНК (аДНК) [8]. Поскольку поражение кожи и повышение уровня аДНК считают ИФН I типа-зависимыми симптомами [9, 10], в представленном исследовании было решено уточнить взаимосвязь сывороточных уровней галектинов-1, -3 и 9 с IFNGS и сравнить возможности их использования в качестве биомаркеров «позитивного» интерферонового статуса.

Материал и методы

В поперечное исследование включен 71 пациент (60 женщин и 11 мужчин) с диагнозом СКВ, установленным по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [11]. Были исключены больные с инфекционными заболеваниями и получавшие генно-инженерные биологические препараты в течение последнего года.

Таблица 1. *Характеристика больных системной красной волчанкой (n=71)*

Показатели	Значения
Возраст (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	33 [25; 43]
Длительность СКВ (мес.), Me [25-й; 75-й перцентили]	30 [2; 132]
Проявления СКВ, *n* (%)	
Поражение кожи, в том числе	19 (26,8)
острое	12 (16,9)
подострое	2 (2,8)
хроническое	8 (11,3)
Алопеция	15 (21,1)
Язвы слизистых оболочек	5 (7,0)
Артрит	25 (35,2)
Серозит	12 (16,9)
Нефрит	23 (32,4)
Нейропсихические нарушения	6 (8,5)
Гемолитическая анемия	17 (23,9)
Лейкопения/лимфопения	34 (47,9)
Тромбоцитопения	6 (8,5)
Иммунологические нарушения, *n* (%)	
АНФ+	71 (100)
аДНК+	51 (71,8)
aSm+	9 (12,7)
аФЛ+	17 (23,9)
Гипокомплементемия	47 (66,2)
Изолированная прямая проба Кумбса+	5 (9,3)
Активность СКВ, *n* (%)	
Ремиссия (SLEDAI-2K=0)	5 (7,0)
Низкая активность (SLEDAI-2K=1–4)	23 (32,4)
Умеренная активность (SLEDAI-2K=5–10)	24 (33,8)
Высокая активность (SLEDAI-2K=11–19)	9 (12,7)
Очень высокая активность (SLEDAI-2K ≥20)	10 (14,1)
SLEDAI-2K (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	6 [4; 13]
Индекс повреждения (баллы), Me [25-й; 75-й перцентили]	0 [0; 3]
Терапия	
ГК, *n* (%)	58 (81,7)
Суточная доза ГК в пересчете на преднизолон (мг/сут.), Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [7,5; 20]
Гидроксихлорохин, *n* (%)	57 (80,3)
Иммуносупрессанты, *n* (%):	28 (39,4)
циклофосфамид	6 (8,5)
микофенолата мофетил	14 (19,7)
азатиоприн	3 (4,2)
метотрексат	5 (7,0)

Примечание: *СКВ – системная красная волчанка; АНФ – антинуклеарный фактор; аДНК – антитела к двухцепочечной ДНК; aSm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; SLEDAI-2K – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; ГК – глюкокортикоиды*

Медиана возраста пациентов составила 33 [25; 43] года, длительности заболевания – 30 [2; 132] месяцев. Общая характеристика больных представлена в таблице 1.

В контрольную группу вошли 20 человек без иммуновоспалительных ревматических заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту с больными СКВ.

Все участники исследования подписали информированное согласие. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (протоколы заседаний № 09 от 07.04.2022 и № 07 от 13.03.2025).

IFNGS оценивали по РНК-экспрессии ИФН-индуцированных генов *MX1*, *RSAD2*, *EPSTI1* с помощью количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в образцах цельной крови, как уже было описано ранее [2, 10]. Если средний суммарный уровень экспрессии указанных генов (ИФН-счет) у пациента превышал таковой в группе контроля, IFNGS считали «положительным», в противном случае – «отрицательным».

У больных СКВ с помощью иммуноферментного метода (реактивы производства Cloud-Clone Corp., Китай) определяли сывороточные уровни галектинов-1, -3 (нг/мл) и галектина-9 (пг/мл).

Статистическую обработку данных проводили в программах Statistica 64 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (*n*, %), для количественных – медиана с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). При сравнении независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, для определения взаимосвязи показателей – коэффициент корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

С целью оценки точности предполагаемого диагностического теста выполняли построение ROC-кривых с измерением площади под ними (AUC, area under the curve). Точку отсечения (cut-off), позволяющую разграничить «положительные» и «отрицательные» результаты исследования IFNGS, выбирали с учетом наилучшего соотношения чувствительность/специфичность.

Результаты

«Положительный» IFNGS выявлен у 53 (74,6%) из 71 пациента с СКВ. Больные СКВ с «отрицательным» IFNGS были старше пациентов с «положительным» IFNGS (медиана возраста – 40 [32; 49] против 31 [25; 41] года соответственно; $p=0,046$), но не отличались по длительности или активности заболевания по SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000; $p>0,05$).

Таблица 2. *Уровни галектинов-1, -3, -9 в зависимости от статуса генного автографа интерферона I типа у пациентов с системной красной волчанкой, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Биомаркеры	«Положительный» IFNGS (*n*=53)	«Отрицательный» IFNGS (n=18)	*p*
Галектин-1, нг/мл	0,95 [0,35; 1,56]	0,84 [0,37; 1,38]	0,72
Галектин-3, нг/мл	1,29 [0,92; 1,70]	1,05 [0,83; 1,30]	0,20
Галектин-9, пг/мл	0,009 [0,002; 0,69]	0,002 [0,001; 0,003]	0,02

Примечание: *IFNGS – генный автограф интерферона I типа (interferon gene signature)*

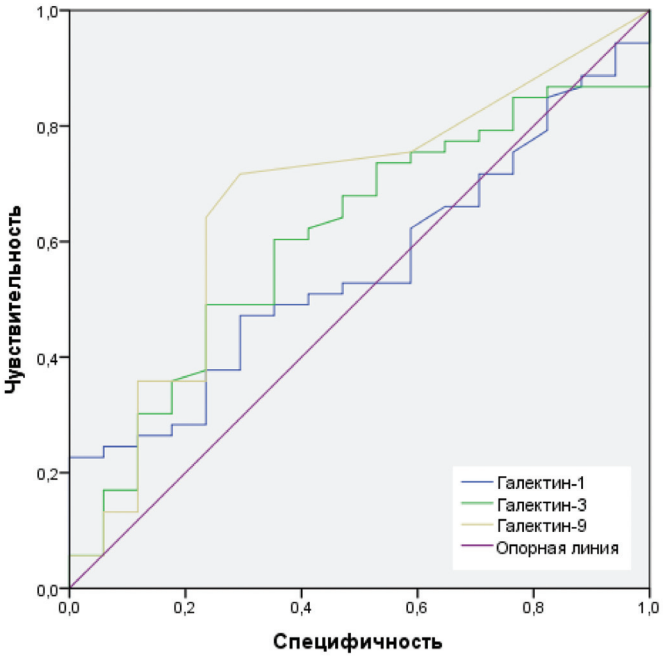


Рис. 1. *ROC-кривые, демонстрирующие возможность использования сывороточных уровней галектинов-1, -3 и -9 для диагностики «положительного» генного автографа интерферона I типа*

Концентрации галектина-1 и галектина-3 оказались сопоставимы у больных с «положительным» и «отрицательным» IFNGS, а уровень галектина-9 – выше у пациентов с гиперэкспрессией генов (табл. 2).

Обнаружена слабая корреляция сывороточного содержания галектина-9 с экспрессией гена *EPSTI1* ($r=0,26$; $p=0,03$), но не с экспрессией *MX1*, *RSAD2* или с суммарным ИФН-счетом. Взаимосвязей между концентрациями галектина-1, галектина-3 и экспрессией конкретных генов либо суммарным ИФН-счетом не выявлено.

При оценке возможности использования уровня галектина-1 в качестве диагностического маркера «положительного» IFNGS с помощью ROC-анализа AUC составила 0,530 (95% доверительный интервал (95% ДИ): 0,386–0,673; $p=0,7$); при оценке возможности использования уровня галектина-3 AUC=0,606 (95% ДИ: 0,459–0,753; $p=0,19$); при оценке возможности использования галектина-9 AUC=0,682 (95% ДИ: 0,537–0,827; $p=0,021$) (рис. 1). Выбранной в качестве точки отсечения концентрации галектина-9 0,0025 пг/мл соответствовали чувствительность 71,7% и специфичность 72,2%. Положительная прогностическая ценность теста была равна 88,4%, отрицательная – 46,4%, точность (эффективность) теста – 71,8%.

Обсуждение

Галектины-1, -3 и -9 относятся к белкам-регуляторам врожденного и приобретенного иммунного ответа. Их значение при СКВ и взаимоотношения с системой ИФН I типа, во многом ответственной за развитие и обострения заболевания, начали изучать относительно недавно. В ряде работ галектин-9 рассматривают как показатель активности СКВ, а галектин-3 – как маркер необратимого повреждения органов, при этом сведения о связи сывороточных уровней галектинов с отдельными клиническими признаками остаются противоречивыми [5–8].

У пациентов с СКВ выявлена корреляция между сывороточными концентрациями ИФН-α, относящегося к семейству ИФН I типа, и галектина-9 [5]. ИФН-α также немного повышал высвобождение галектина-3 из мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани больных СКВ [12]. В экспериментальной модели перитонита у мышей ИФН-β, другой представитель ИФН I типа, и галектин-1 потенцировали выработку друг друга в макрофагах, способствуя разрешению воспаления и предотвращая хронизацию процесса [13]. С другой стороны, известно, что в условиях дефицита галектина-1 и -3 усиливается продукция ИФН-γ (ИФН II типа) [14, 15], который, в свою очередь, наряду с ИФН-α стимулирует синтез галектина-9 [5, 6, 16].

В нашем исследовании у пациентов с СКВ сывороточные концентрации галектина-9, но не галектинов-1 и -3, были связаны с гиперэкспрессией гена *EPSTI1*, индуцируемого ИФН I типа.

Показано, что экспрессия гена *EPSTI1*, который кодирует белок эпителиально-стромального взаимодействия 1, при СКВ выше, чем у здоровых доноров [2, 17, 18]. Y. Yang и соавт. [18] предполагают, что *EPSTI1* вовлечен в иммунопатогенез СКВ и развитие дисбаланса субпопуляций Т-лимфоцитов, и считают, что он может служить хорошим диагностическим индикатором для дифференциации пациентов с СКВ от здоровых людей.

Сходные с нашими результаты в отношении галектина-9 были получены зарубежными авторами, которые оценивали IFNGS, используя иные наборы генов (*IFI27*, *IFI44*, *IFI44L*, *RSAD2*, *Ly6E*, *IFITM1*, *Serping1*) [5, 6]. Так, H. Enocsson и соавт. [5] обнаружили умеренную корреляцию сывороточного уровня галектина-9 с IFNGS в периферических мононуклеарах у 59 пациентов с СКВ. Интересно, что взаимосвязь между показателями существовала у больных с поражением кожи, суставов и почек, но отсутствовала в случае сочетания СКВ с антифосфолипидным синдромом (АФС). В другой работе галектин-9 хорошо отражал статус IFNGS в дендритных клетках при СКВ (n=50), СКВ с АФС (n=40) и первичном АФС (n=29). Более того, он превосходил в этом отношении другие суррогатные серологические биомаркеры – рецептор II типа фактора некроза опухоли (ФНО-РII) и C-X-C-хемокин 10 (CXCL-10, C-X-C motif chemokine ligand 10) [6]. По нашим данным, уровень галектина-9 ⩾0,0025 пг/мл соответствовал «положительному» IFNGS при СКВ с достаточно приемлемой чувствительностью и специфичностью, но в целом качество классификатора все же было гораздо ниже (AUC=0,682), чем в исследовании L.L. van den Hoogen и соавт. (AUC=0,84) [6]. Отсутствие корреляции между галектином-9 и экспрессией генов *MX1*, *RSAD2* в нашей панели, безусловно, снижает ценность последнего как универсального показателя IFNGS. Наконец, концентрации галектина-9 были низкими и зачастую находились на пределе чувствительности набора для проведения иммуноферментного анализа, поэтому его не стоит рассматривать как самостоятельный биомаркер, полностью заменяющий трудоемкое определение IFNGS. Возможно, более качественную диагностическую альтернативу даст комбинация галектина-9 с CXCL-10 и ФНО-РII.

Мы не получили каких-либо доказательств того, что сывороточные концентрации галектинов-1 и -3 зависят от интерферонового статуса.

Заключение

Таким образом, с помощью ROC-анализа мы подтвердили среднее качество модели в случае использования галектина-9 как единственного серологического биомаркера «позитивного» IFNGS при СКВ. Не исключено, что большей предсказательной ценностью будет обладать комбинация галектина-9 с CXCL-10 или ФНО-РII, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований. Определение галектина-9 в сыворотке крови иммуноферментным методом может помочь выбрать оптимальный генно-инженерный биологический препарат у пациентов с таким клиническим проявлением СКВ, как поражение кожи, при котором рекомендованы и анти-В-клеточная терапия (белимумаб), и блокатор рецепторов ИФН I типа (анифролумаб) [19, 20]. В случае обнаружения высоких концентраций биомаркера, что косвенно свидетельствует о сильной активации системы ИФН I типа, теоретически более обоснованным будет применение препарата второй группы, но внедрение данного принципа в практику требует дополнительных клинических доказательств.

Исследование проводилось в рамках выполнения фундаментальной научной темы «Изучение иммунопатологии и подходы к терапии при системных ревматических заболеваниях» (РК 125020501434-1).

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: Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С.

Интерпретация результатов: Кондратьева Л.В., Панафидина Т.В., Горбунова Ю.Н., Диатроптов М.Е., Четина Е.В.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Кондратьева Л.В.

Критический обзор и редактирование: Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Авдеева А.С.

Общее руководство: Попкова Т.В., Авдеева А.С.

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. Авдеева АС, Алексанкин АП, Четина ЕВ, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Маркова ГА, и др. Иммунофенотипы системной красной волчанки – особенности клинических

и лабораторных нарушений. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):394-401. [Avdeeva AS, Aleksankin AP, Tchetina EV, Gorbunova YuN, Popkova TV, Markova GA, et al. Immunophenotypes of systemic lupus erythematosus – features of clinical and laboratory disorders. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):394-401 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-394-401
3. Guthridge JM, Wagner CA, James JA. The promise of precision medicine in rheumatology. *Nat Med*. 2022;28(7):1363-1371. doi: 10.1038/s41591-022-01880-6
4. Guthridge JM, Lu R, Tran LT, Arriens C, Aberle T, Kamp S, et al. Adults with systemic lupus exhibit distinct molecular phenotypes in a cross-sectional study. *EClinicalMedicine*. 2020;20:100291. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100291
5. Enocsson H, Wetterö J, Eloranta ML, Gullstrand B, Svanberg C, Larsson M, et al. Comparison of surrogate markers of the type I interferon response and their ability to mirror disease activity in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2021;12:688753. doi: 10.3389/fimmu.2021.688753
6. van den Hoogen LL, van Roon JAG, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1810-1814. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213497
7. Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Галектины, антитела к ним и галектин-3-связывающий белок при системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):37-45. [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Galectins, antibodies to them and galectin-3 binding protein in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):37-45 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-37-45
8. Кондратьева ЛВ, Панафидина ТА, Горбунова ЮН, Попкова ТВ, Диатроптов МЕ, Авдеева АС. Галектины 1, 3 и 9 у больных системной красной волчанкой: есть ли связь с активностью заболевания или клиническими проявлениями? *Современная ревматология*. 2025;19(5):20-25. [Kondrateva LV, Panafidina TA, Gorbunova YN, Popkova TV, Diatroptov ME, Avdeeva AS. Galectins 1, 3 and 9 in patients with systemic lupus erythematosus: Is there an association with disease activity or clinical manifestations? *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(5):20-25 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-5-20-25
9. Gómez-Bañuelos E, Goldman DW, Andrade V, Darrah E, Petri M, Andrade F. Uncoupling interferons and the interferon signature explains clinical and transcriptional subsets in SLE. *Cell Rep Med*. 2024;5(5):101569. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101569
10. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Горбунова ЮН, Кондратьева ЛВ, Четина ЕВ, Авдеева АС, и др. Клиническое значение интерферонового статуса у пациентов с системной красной волчанкой. Предварительные данные. *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(1):95-103. [Panafidina TA, Popkova TV, Gorbunova YuN, Kondratyeva LV, Tchetina EV, Avdeeva AS, et al. Clinical significance of interferon status in patients with systemic lupus erythematosus. Preliminary data. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(1):95-103 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2025-95-103
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. Kuca-Warnawin E, Skalska U, Janicka I, Musiałowicz U, Bonek K, Głuszko P, et al. The phenotype and secretory activity of adipose-derived mesenchymal stem cells (ASCs) of patients with rheumatic diseases. *Cells*. 2019;8(12):1659. doi: 10.3390/cells8121659
13. Yaseen H, Butenko S, Polishuk-Zotkin I, Schif-Zuck S, Pérez-Sáez JM, Rabinovich GA, et al. Galectin-1 facilitates macrophage reprogramming and resolution of inflammation through IFN-β. *Front Pharmacol*. 2020;11:901. doi: 10.3389/fphar.2020.00901
14. Mobergslien A, Sioud M. Galectin-1 and -3 gene silencing in immature and mature dendritic cells enhances T cell activation and interferon-γ production. *J Leukoc Biol*. 2012;91(3):461-467. doi: 10.1189/jlb.0711361
15. Beccaria CG, Amezcua Vesely MC, Fiocca Vernengo F, Gehrau RC, Ramello MC, Tosello Boari J, et al. Galectin-3 deficiency drives lupus-like disease by promoting spontaneous germinal centers formation via IFN-γ. *Nat Commun*. 2018;9(1):1628. doi: 10.1038/s41467-018-04063-5
16. Gieseke F, Kruchen A, Tzaribachev N, Bentzien F, Dominici M, Müller I. Proinflammatory stimuli induce galectin-9 in human mesenchymal stromal cells to suppress T-cell proliferation. *Eur J Immunol*. 2013;43(10):2741-2749. doi: 10.1002/eji.201343335
17. Ishii T, Onda H, Tanigawa A, Ohshima S, Fujiwara H, Mima T, et al. Isolation and expression profiling of genes upregulated in the peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *DNA Res*. 2005;12(6):429-439. doi: 10.1093/dnares/dsi020
18. Yang Y, Zhang H, Xiao X, Guo M. Identification of *EPSTI1* as a new potential biomarker for SLE based on GEO database. *Clin Rheumatol*. 2024;43(5):1531-1540. doi: 10.1007/s10067-024-06881-z
19. 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
20. Насонов ЕЛ, Лила АМ, Попкова ТВ, Соловьев СК, Решетняк ТМ, Асеева ЕА, и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. М.;2025. [Nasonov EL, Lila AM, Popkova TV, Soloviev SK, Reshetnyak TM, Aseeva EA, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical recommendations. Moscow;2025 (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/484_2 (Accessed: 2nd February 2026).

Кондратьева Л.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1147-5936*
Панафидина Т.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1053-6952*
Попкова Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5793-4689*
Горбунова Ю.Н. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2024-6927*
Диатроптов М.Е. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6404-0042*
Четина Е.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7312-2349*
Авдеева А.С. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3057-9175*

Энтезиты при псориатическом артрите: клиническая оценка и взаимосвязь с характеристиками заболевания

Д.В. Сомов[1,2], Д.А. Аничков[1], А.А. Клименко[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, 1
[2]ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» Минздрава России 107076, Российская Федерация, Москва, ул. Короленко, 3, стр. 6

[1]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovitianova str., 1
[2]State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology 107076, Russian Federation, Moscow, Korolenko str., 3, building 6

Контакты: Сомов Дмитрий Вадимович, **somovmd@yandex.ru**
Contacts: Dmitrii Somov, **somovmd@yandex.ru**

Поступила 26.03.2026
Принята 30.04.2026

Актуальность. Несмотря на внедрение в практику визуализирующих методов для выявления энтезитов (ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии), клиническая оценка остается основой диагностики и в повседневной практике, и в клинических исследованиях. Однако частота выявления энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (ПсА) демонстрирует существенный разброс, что может быть прежде всего связано с различиями в методах оценки.
Цель исследования – изучить частоту выявления энтезитов у больных псориатическим артритом с применением современных шкал оценки и изучить ее взаимосвязь с характеристиками заболевания.
Материал и методы. В одномоментное исследование включены 116 пациентов с ПсА, соответствующих критериям CASPAR (ClASsification for Psoriatic ARthritis). Оценку энтезопатии проводили с помощью индексов LEI (Leeds Enthesitis Index), MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score), SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) и их сочетания.
Результаты. У 96 (82,8%) пациентов имелся хотя бы один болезненный энтезис. У 47 (49%) отмечалась болезненность 1–3 энтезисов (у 19,8% – 1 энтезис, у 18,8% – 2 энтезиса, у 10,4% – 3 энтезиса), у остальных – 4 и более. Медиана значений индексов составляла: LEI – 1,0 [0; 2,25]; SPARCC – 3,0 [1,0; 5,25]; MASES – 1,0 [0; 2,0]. Частота энтезитов (хотя бы 1 болезненный энтезис) по данным индексов составила: LEI – 62,5% (n=60), MASES – 63,5% (n=61), SPARCC – 87,5% (n=84). У 9 (9,4%) пациентов по данным индекса MASES был выявлен 1 и более болезненный энтезис, в то время как по SPARCC и LEI не было выявлено ни одного. Наблюдалась положительная корреляция умеренной силы между индексом массы тела (ИМТ) и SPARCC (ρ=0,32; p=0,001). Пациенты с нормальным ИМТ имели меньшее значение числа болезненных энтезисов (медиана – 3 [1; 5] и 4 [2; 10]; p=0,043), индекса SPARCC (2 [1; 3] и 3 [1; 6]; p=0,025) и комбинации индексов SPARCC + MASES (4 [1; 11] и 6,5 [5; 11]; p=0,034).
Заключение. Энтезиты встречаются у значительной доли пациентов с ПсА (82,8%). С целью повышения частоты их выявления предпочтительно использование комбинации индексов SPARCC и MASES.
Ключевые слова: псориатический артрит, энтезиты, Leeds Enthesitis Index (LEI), the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC)
Для цитирования: Сомов ДВ, Аничков ДА, Клименко АА. Энтезиты при псориатическом артрите: клиническая оценка и взаимосвязь с характеристиками заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):293–299.

ENTHESITIS IN PSORIATIC ARTHRITIS: CLINICAL ASSESSMENT AND ASSOCIATION WITH DISEASE CHARACTERISTICS

Dmitrii V. Somov[1,2], Dmitrii A. Anichkov[1], Alesya A. Klimenko[1]

Background. Despite the integration of imaging methods such as ultrasound and magnetic resonance imaging for the detection of enthesitis, clinical assessment remains the foundation of diagnosis in both everyday practice and clinical studies. However, the frequency of detecting enthesitis in patients with psoriatic arthritis (PsA) varies considerably, which may be primarily due to differences in assessment methods.
The aim – to evaluate the frequency of enthesitis in patients with psoriatic arthritis using modern assessment scales and to investigate the association between enthesitis measures and disease characteristics.
Materials and methods. This cross-sectional study included 116 patients with PsA diagnosed according to the CASPAR (ClASsification for Psoriatic ARthritis) criteria. Enthesitis was assessed using the Leeds Enthesitis Index (LEI), the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC), and a combination of these indices.
Results. A total of 96 (82.8%) patients had at least one tender enthesis. Among these, 47 (49%) patients had tenderness at 1–3 entheses (1 enthesis – 19.8%; 2 entheses – 18.8%; 3 entheses – 10.4%), while the remaining patients had tenderness at 4 or more entheses. The median values of the indices were as follows: LEI – 1.0 [0.0; 2.25], SPARCC – 3.0 [1.0; 5.25], MASES – 1.0 [0.0; 2.0]. The frequency of enthesitis (at least one tender enthesis) according to each index was: LEI – 60 (62.5%) patients, MASES – 61 (63.5%) patients, SPARCC – 84 (87.5%) patients. In 9 (9.4%) patients, MASES identified one or more enthesitis sites, whereas no tender entheses were detected by SPARCC or LEI. A moderate positive correlation was found between body mass index (BMI) and the SPARCC index (ρ=0.32; p=0.001). Patients with normal BMI had lower values for the number of tender entheses (3 [1; 5] vs. 4 [2; 10]; p=0.043), the SPARCC index (2 [1; 3] vs. 3 [1; 6]; p=0.025), and the combined SPARCC + MASES index (4 [1; 11] vs. 6.5 [5; 11]; p=0.034).
Conclusion. Enthesitis is present in a significant proportion of patients with PsA (82.1%). To improve the detection rate of enthesitis in patients with PsA, the combined use of the SPARCC and MASES indices is preferable.
Key words: psoriatic arthritis, enthesitis, Leeds Enthesitis Index (LEI), the Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES), the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index (SPARCC)
For citation: Somov DV, Anichkov DA, Klimenko AA. Enthesitis in psoriatic arthritis: Clinical assessment and association with disease characteristics. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):293–299 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-293-299

Введение

Наличие энтезитов – один из ключевых признаков псориатического артрита (ПсА), имеющий диагностическое значение [1]. Оценка энтезитов проводится при физикальном обследовании с использованием нескольких валидированных шкал и входит в классификационные критерии CASPAR [2]. Кроме того, динамика числа болезненных энтезисов используется для оценки эффективности проводимой терапии в клинических исследованиях [3]. Несмотря на внедрение в практику визуализирующих методов для выявления энтезитов (ультразвукового исследования (УЗИ), магнитно-резонансной томографии), клиническая оценка остается основой диагностики и в повседневной практике, и в клинических исследованиях [1]. Однако частота выявления энтезитов у пациентов с ПсА демонстрирует существенный разброс, что может быть связано прежде всего с различиями в методах оценки [4, 5].

Цель исследования – изучить частоту выявления энтезитов у больных ПсА с применением современных шкал оценки и ее взаимосвязь с характеристиками заболевания.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова в период с 2019 по 2022 г., в Московском городском ревматологическом центре и ревматологическом отделении Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова.

Проведено одномоментное исследование, в которое были последовательно включены 116 пациентов с ПсА.

Критерии включения: подписание формы информированного согласия; наличие ПсА согласно критериям CASPAR (ClASsification for Psoriatic ARthritis) 2006 г. [2].

Критерии невключения: наличие других воспалительный ревматических заболеваний, таких как ревматоидный артрит; других форм аксиального спондилоартрита и других поражений опорно-двигательного аппарата, не относящихся к исследуемому заболеванию.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (выписка из протокола заседания № 181 от 28.01.2019). У всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Диагноз псориаза устанавливали на основании консультации врача-дерматолога по предоставленной медицинской документации (амбулаторная карта, эпикриз, история болезни, электронная медицинская карта – ЕМИАС). Оценка поражения кожи проводилась с помощью индекса распространенности и тяжести псориаза (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) [6] и площади поражения кожи (BSA, Body Surface Area) [7]. Оценка поражения ногтей при псориазе проводилась с помощью индекса тяжести псориатического поражения ногтей (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) [8].

Оценку влияния псориаза на качество жизни проводили с помощью индекса оценки качества жизни пациентов с дерматологическим заболеванием (DLQI, Dermatology Life Quality Index) [9]. Оценку активности ПсА проводили с помощью индекса активности ПсА DAPSA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) [10] и его модификации cDAPSA (Clinical Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis) без учета уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [11].

Оценку энтезопатии проводили с помощью Лидского индекса энтезита (LEI, Leeds Enthesitis Index) [12], Маастрихтского индекса энтезита для анкилозирующего спондилита (MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) [13] и индекса энтезита исследовательского консорциума спондилоартрита Канады (SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index) [14]. Болезненность энтезиса определяли путем пальпации. Значение каждого индекса вычисляли простым суммированием счета пальпаторной болезненности в местах, регламентируемых опросниками. В индексе LEI 6 парных точек прикрепления энтезисов: ахиллово сухожилие; латеральный надмыщелок плечевой кости; медиальный мыщелок бедренной кости [15]. В индексе MASES 6 парных точек: I костохондральное сочленение; VII костохондральное сочленение; передняя верхняя ость подвздошной кости; гребень подвздошной кости; задняя верхняя ость подвздошной кости; место прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости; и одна непарная точка – остистый отросток V поясничного позвонка [16]. В индексе SPARCC оценивали 8 парных точек: латеральный надмыщелок плечевой кости; медиальный надмыщелок плечевой кости; большой бугорок плечевой кости (прикрепление надостной мышцы); большой вертел бедренной кости; верхний полюс надколенника; нижний полюс надколенника или бугристость большеберцовой кости (при наличии болезненности в обеих точках засчитывается только одна из двух); место прикрепления ахиллова сухожилия к пяточной кости; место прикрепления плантарной фасции к пяточной кости [14]. Проводилась оценка числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС), исследовали уровень С-реактивного белка в сыворотке крови.

После получения данных о росте и массе тела рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как отношение фактической массы тела к длине тела, выраженной в м^2. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, значения ИМТ в диапазоне от 25 до 29,99 кг/м^2 считали признаком избыточной массы тела, значения $\geqslant$30 кг/м^2 – признаком ожирения.

Для проведения статистического анализа и поиска взаимосвязей рассчитано суммарное число болезненных энтезисов (ЧБЭ; всех возможных локализаций по данным вышеуказанных индексов), ЧБЭ нижних конечностей (большой вертел бедренной кости, верхний полюс надколенника, нижний полюс надколенника, медиальный мыщелок бедренной кости, ахиллово сухожилие, прикрепление плантарной фасции), а также сумма значений индексов энтезитов (LEI + MASES, SPARCC + MASES).

Хранение данных и подготовку к анализу проводили с использованием программы Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft Inc, США).

Нормальность распределения данных проверялось методом Колмогорова – Смирнова. Количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Категориальные данные

описывали с указанием абсолютных и относительных частот. Направление и тесноту корреляционной связи между двумя количественными переменными оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

При оценке энтезитов в группе больных ПсА (n=116) хотя бы один болезненный энтезис имелся у 96 (82,8%) пациентов. Клиническая характеристика пациентов с энтезитами представлена в таблице 1. Не получали терапию базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) 60 (62,5%) пациентов. Терапия метотрексатом в дозе от 10 до 25 мг в неделю проводилась 17 (47,2%) пациентам, сульфасалазином (от 1,5 до 3,0 г в сутки) – 7 (19,4%), лефлуномидом (20 мг в сутки) – 5 (13,8%). 7 (19,4%) пациентов получали ГИБП, в том числе 4 – секукинумаб, 1 – адалимумаб, 1 – цертолизумаб, 1 – устекинумаб.

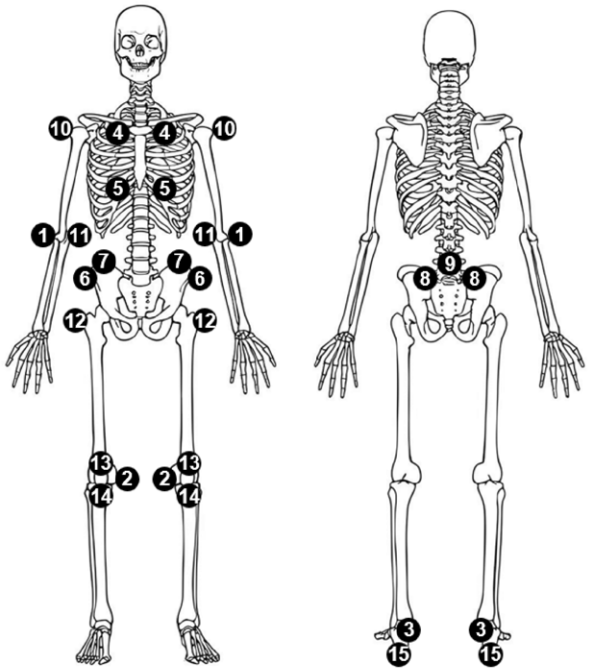
Частота выявления энтезитов у пациентов представлена на рисунке 1. У 47 (49%) пациентов отмечалась болезненность 1–3 энтезисов (1 энтезиса – у 19,8%; 2 энтезисов – у 18,8%; 3 энтезисов – у 10,4%), у остальных – 4 и более энтезисов (рис. 2). У 9 (9,4%) пациентов по данным индекса MASES был выявлен 1 и более болезненный энтезис, в то время как по индексам SPARCC и LEI не было выявлено ни одного.

Медианы значений индексов составляли: LEI – 1,0 [0; 2,25], SPARCC – 3,0 [1,0; 5,25], MASES – 1,0 [0; 2,0]. Частота энтезитов в зависимости от локализации представлена в таблице 2. Частота энтезитов (хотя бы 1 болезненный энтезис) по данным индексов составила: LEI – 62,5% (n=60); MASES – 63,5% (n=61); SPARCC – 87,5% (n=84); комбинация LEI и MASES –79,2% (n=76); комбинация SPARCC и MASES – 97,9% (n=94).

Таблица 1. *Клиническая характеристика пациентов с псориатическим артритом и энтезитами (n=96)*

Показатели	Значение
Мужчины, *n* (%)	51 (53,1)
Возраст, лет	43,5 [36,8; 58,3]
ИМТ, кг/м^2	27,6 [24,5; 30,5]
Возраст начала псориаза, лет	27,0 [18,0; 41,0]
Длительность псориаза, лет	20,0 [10,0; 28,0]
BSA	1,0 [0,0; 4,0]
PASI	1,2 [0,0; 5,25]
NAPSI	0,0 [0,0; 10,0]
Возраст начала ПсА, лет	39,5 [29,0; 53,0]
Длительность ПсА, лет	9,0 [6,0; 14,0]
Время от развития псориаза до ПсА, лет	10,0 [1,0; 16,0]
Время от развития псориаза ногтей до ПсА, лет	0,0 [–4,0; 7,0]
Число болезненных суставов	6 [3,0; 11,0]
Число припухших суставов	2 [0,0; 4,0]
Боль по ВАШ, см	5,4 [3,2; 7,3]
ООЗП по ВАШ, см	5,8 [3,2; 7,5]
С-реактивный белок, мг/л	9,4 [4,0; 24,0]
DAPSA	21,1 [13,7; 31,0]
cDAPSA	19,9 [13,4; 26,9]
Число болезненных энтезисов (всего)	4,0 [2,0; 7,5]
Число болезненных энтезисов нижних конечностей	2,0 [1,0; 4,0]

Примечание: *данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе; ИМТ – индекс массы тела; BSA – Body Surface Area; PASI – Psoriasis Area and Severity Index; NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index; ПсА – псориатический артрит; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ООЗП – общая оценка заболевания пациентом; DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; cDAPSA – Clinical Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*



1 Латеральный надмыщелок плечевой кости *n*=40 (42%)
2 Медиальный мыщелок бедренной кости *n*=27 (28%)
3 Ахиллово сухожилие *n*=25 (26%)
4 I костохондральное сочленение *n*=13 (14%)
5 VII костохондральное сочленение *n*=10 (10%)
6 Передняя верхняя ость подвздошной кости *n*=20 (21%)
7 Гребень подвздошной кости *n*=7 (7%)
8 Задняя верхняя ость подвздошной кости *n*=24 (25%)
9 Остистый отросток V поясничного позвонка *n*=15 (16%)
10 Прикрепление надостной мышцы *n*=27 (28%)
11 Медиальный надмыщелок плечевой кости *n*=28 (29%)
12 Большой вертел бедренной кости *n*=38 (40%)
13 Верхний полюс надколенника *n*=22 (23%)
14 Нижний полюс надколенника *n*=17 (18%)
15 Прикрепление плантарной фасции *n*=22 (23%)

Рис. 1. *Распространенность энтезитов у пациентов с псориатическим артритом (n=96)*

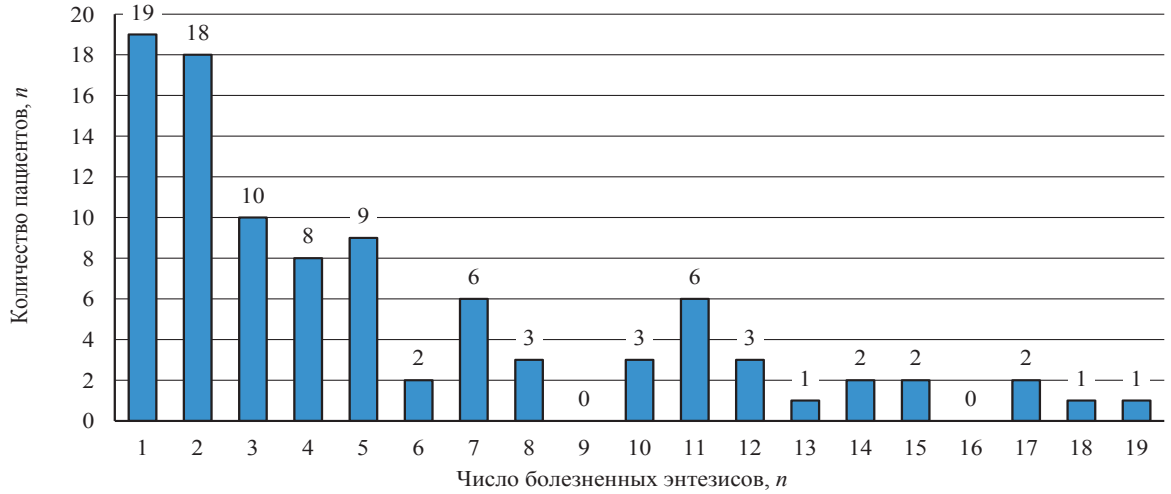


Рис. 2. *Число пациентов с болезненностью разных энтезисов*

Таблица 2. *Частота энтезитов с учетом локализации по данным индексов*

Локализация энтезита	LEI, *n* (%)	MASES, *n* (%)	SPARCC, n (%)
Латеральный надмыщелок плечевой кости (*n*=192)	59 (30,7)	–	59 (30,7)
Медиальный мыщелок бедренной кости (*n*=192)	48 (25,0)	–	–
Ахиллово сухожилие (*n*=192)	35 (18,2)	35 (18,2)	35 (18,2)
I костохондральное сочленение (*n*=192)	–	22 (11,5)	–
VII костохондральное сочленение (*n*=192)	–	19 (9,9)	–
Передняя верхняя ость подвздошной кости (*n*=192)	–	32 (16,7)	–
Гребень подвздошной кости (*n*=192)	–	10 (5,2)	–
Задняя верхняя ость подвздошной кости	–	38 (19,8)	–
Остистый отросток V поясничного позвонка (*n*=96)	–	15 (15,6)	–
Прикрепление надостной мышцы (*n*=192)	–	–	42 (21,9)
Медиальный надмыщелок плечевой кости (*n*=192)	–	–	38 (19,8)
Большой вертел бедренной кости (*n*=192)	–	–	61 (31,8)
Верхний полюс надколенника (*n*=192)	–	–	28 (14,6)
Нижний полюс надколенника (*n*=192)	–	–	29 (15,1)
Прикрепление плантарной фасции (*n*=192)	–	–	37 (19,3)

Примечание: *LEI – Leeds Enthesitis Index; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index*

Проведен анализ ассоциаций между показателями энтезопатии (суммарное число болезненных энтезисов (ЧБЭ); ЧБЭ нижних конечностей; LEI; MASES; SPARCC; LEI + MASES; SPARCC + MASES) и другими клиническими показателями: ИМТ; длительность псориаза; длительность ПсА; время от возникновения псориаза до появления псориатической ониходистрофии; время от появления ониходистрофии до развития ПсА; DLQI; NAPSI; BSA; PASI; ЧБС; ЧПС; выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); общая оценка заболевания пациентом по ВАШ; уровень С-реактивного белка; DAPSA; cDAPSA; применение БПВП и/или ГИБП. Выявлена статистически значимая положительная корреляция умеренной силы ИМТ с индексом SPARCC (рис. 3), частоты энтезопатии с длительностью псориаза, длительностью ПсА, индексами активности ПсА DAPSA и cDAPSA (табл. 3). У пациентов с нормальным ИМТ по сравнению с пациентами с избыточным весом ниже значение ЧБЭ (рис. 4), индекса SPARCC (медиана 2 [1; 3] и 3 [1; 6] соответственно; p=0,025) и комбинации индексов SPARCC + MASES (4 [1; 11] и 6,5 [5; 11] соответственно; p=0,034).

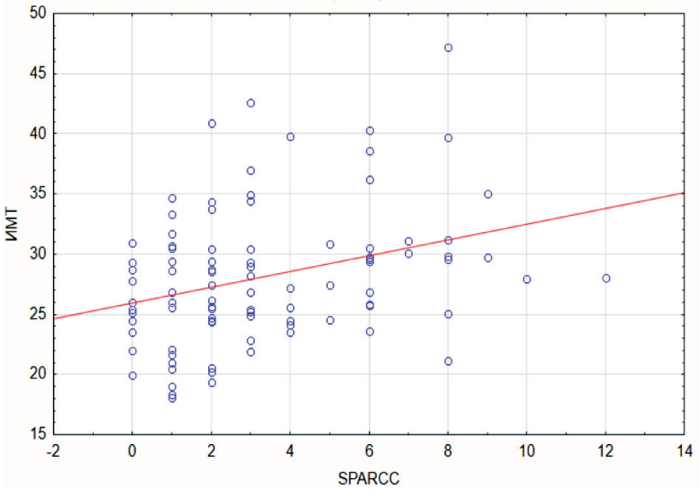


Рис. 3. *Корреляционная связь между индексом SPARCC и индексом массы тела (ИМТ); SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index*

Таблица 3. *Взаимосвязь энтезопатии и клинических характеристик псориатического артрита*

Переменные	ρ	*p*
ЧБЭ и ИМТ	0,28	0,005
ЧБЭ и длительность псориаза	0,24	0,020
ЧБЭ и ЧБС	0,26	0,012
LEI и длительность псориаза	0,25	0,016
LEI и длительность ПсА	0,21	0,037
MASES и длительность ПсА	0,21	0,038
SPARCC и масса тела	0,20	0,047
SPARCC и ИМТ	0,32	0,001
SPARCC и ЧБС	0,31	0,002
SPARCC и DAPSA	0,25	0,016
SPARCC и cDAPSA	0,24	0,016
SPARCC + MASES и ИМТ	0,30	0,004
SPARCC + MASES и длительность псориаза	0,24	0,022
SPARCC + MASES и ЧБС	0,30	0,003
SPARCC + MASES и DAPSA	0,25	0,016
SPARCC + MASES и cDAPSA	0,24	0,018
LEI + MASES и длительность псориаза	0,27	0,009
LEI + MASES и длительность ПсА	0,28	0,006
LEI + MASES и ЧБС	0,22	0,028

Примечание: *ЧБЭ – число болезненных энтезисов; ИМТ – индекс массы тела; ЧБС – число болезненных суставов; LEI – Leeds Enthesitis Index; ПсА – псориатический артрит; MASES – Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; SPARCC – Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index; DAPSA – Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; cDAPSA – Clinical Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis*

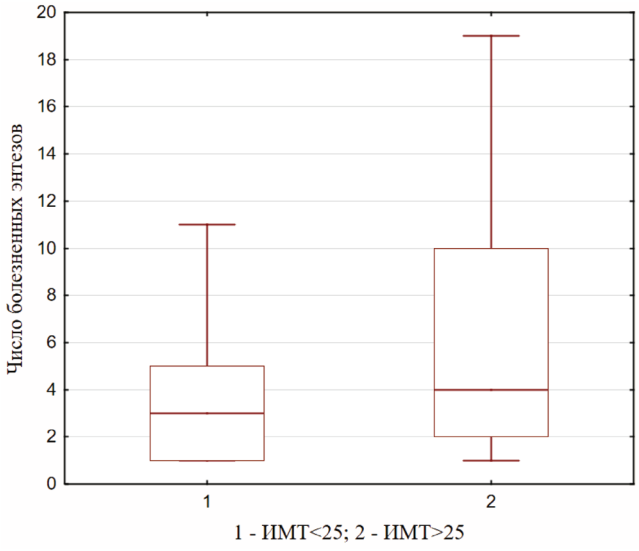


Рис. 4. *Сравнение числа болезненных энтезисов в группе с нормальным индексом массы тела (ИМТ, кг/м²) и избыточной массой тела/ожирением*

У пациентов, получающих БПВП и/или ГИБП, ниже значение ЧБЭ по сравнению с пациентами без терапии (медиана 4 [1; 11] против 6,5 [5; 11] соответственно; p=0,034).

Обсуждение

В проведенном исследовании частота энтезитов по данным физикального осмотра с использованием трех индексов (LEI, MASES, SPARCC) составила 82,8%. В ранее опубликованных исследованиях распространенности энтезитов при ПсА получены неоднородные данные. Так, по данным A. Polachek и соавт. [17], при использовании индекса SPARCC (n=803) частота энтезитов составила 35%. В метаанализе 2025 г., включавшем 212 исследований (n = 84 262), показано, что совокупная распространенность энтезитов в популяции пациентов с ПсА в наблюдательных исследованиях составляет 41,6% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 37,4–45,8), наименьшая – 27,8% (95% ДИ: 24,5–31,2); в рандомизированных клинических исследованиях наибольшая совокупная распространенность энтезитов составляет 67,2% (95% ДИ: 62,0–72,6) [5]. Авторами также показано, что активность болезни была выше у пациентов с энтезитами. Систематический обзор и метаанализ 76 работ с применением УЗИ продемонстрировал существенно более высокую по сравнению с клиническими методами оценки частоту энтезитов – 73,7% (95% ДИ: 56,6–90,9) [18], что обусловлено более высокой чувствительностью и специфичностью метода.

Высокая частота выявления энтезитов в представленном исследовании может быть обусловлена существенной долей пациентов, не получающих терапию БПВП и/или ГИБП (62,5%), а также одновременным использованием трех индексов оценки энтезитов. В метаанализе J. Lin и соавт. [19], посвященном применению ГИБП у больных ПсА, отмечено, что ингибиторы интерлейкина (ИЛ) 17А особенно эффективны для разрешения энтезитов, в то время как в проведенном исследовании ингибитор ИЛ-17А секукинумаб получали только 4 пациента. Высокая частота энтезитов при использовании трех индексов (LEI, MASES, SPARCC) показана и в недавней работе, проведенной в Китае у 1074 пациентов с ПсА: как минимум один или два болезненных энтезиса выявлены у 53,6% больных [4]. В работе также отмечена небольшая доля пациентов, получающих ГИБП.

В проведенной работе наибольшая частота энтезитов (болезненность хотя бы одного энтезиса) наблюдается при использовании индекса SPARCC – 87,5% (n=84) и комбинации SPARCC и MASES – 97,9% (n=94). Несмотря на то, что индекс LEI включен в клинические рекомендации как основной инструмент для оценки энтезопатии [15], в работах последних лет чаще используется SPARCC для оценки энтезопатии периферического скелета [2, 17, 20]. В метаанализе 2025 г. отмечено, что частота выявления энтезитов с помощью индекса LEI была наименьшей [5]. Авторы данной работы также считают необходимым оценивать наличие энтезопатии с помощью индекса MASES, т. к. ПсА может протекать с поражением осевого скелета, в том числе изолированным [21]. Так, в исследовании, проведенном с помощью индекса MASES, энтезопатия наблюдалась у 9 больных, у которых индексы SPARCC и LEI были равны нулю.

Взаимосвязь энтезопатии и основных проявлений ПсА показана в ряде исследований. В работе S. Grazio и соавт. [22] подтверждена ассоциация тяжести кожного псориаза и активности энтезопатии. Продемонстрировано значимое влияние энтезопатии на качество жизни пациентов [23, 24]. Данные о связи энтезопатии и активности ПсА по индексу DAPSA противоречивы. В работе по ультразвуковой оценке активности энтезопатии не выявлена связь с индексом DAPSA [25]. Однако в когорте российского регистра RU-PSART у пациентов с энтезитом были зарегистрированы статистически значимо более высокие

значения DAPSA [26]. В настоящем исследовании продемонстрирована взаимосвязь между тяжестью энтезопатии и такими показателями, как длительность псориаза и ПсА, ЧБС, индексы DAPSA и cDAPSA. Таким образом, выявление и оценка энтезопатии являются важной частью обследования пациентов с ПсА, а также характеризует тяжесть этого заболевания.

В настоящее время существуют убедительные данные о негативном влиянии избыточной массы тела и ожирения на течение ПсА [27, 28]. Так, в работе Y.Y. Leung и соавт. [29] показано, что у пациентов с ПсА при значениях ИМТ⩾30 кг/м^2 наблюдается высокая частота энтезитов по индексу LEI по сравнению с пациентами с ИМТ<30 кг/м^2. По данным настоящего исследования, также выявлена корреляция между ИМТ и ЧБЭ, однако взаимосвязи между ИМТ и числом болезненных энтезисов нижних конечностей нет. Вероятно, это может быть обусловлено не только механической перегрузкой, но и другими факторами, например, влиянием адипокинов, на поддержание низкоинтенсивного воспаления [30].

Ограничения исследования

К ограничениям проведенной работы следует отнести относительно небольшой объем выборки, отсутствие УЗИ для подтверждения энтезитов, выявленных при клиническом обследовании. Применялся только ИМТ как антропометрический показатель, окружность талии и окружность бедер не определяли. Не учитывался прием нестероидных противовоспалительных препаратов на момент оценки энтезопатии, что могло повлиять на ЧБЭ. Необходимы дальнейшие исследования с увеличением размера выборки и включением дополнительных клинических параметров.

Заключение

Показано, что энтезиты встречаются у значительной доли пациентов с ПсА (82,8%). С целью повышения частоты их выявления при данном заболевании предпочтительно использование комбинации SPARCC и MASES. Нормальные значения ИМТ ассоциируются с меньшей частотой энтезопатии. Полученные результаты демонстрируют необходимость активного выявления энтезопатии у пациентов с ПсА.

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Сомов Д.В., Клименко А.А.

Интерпретация результатов: Сомов Д.В., Аничков Д.А.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Сомов Д.В., Аничков Д.А.

Критический обзор и редактирование: Аничков Д.А., Клименко А.А.

Общее руководство: Клименко А.А.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Eder L, Mathew AJ, Carron P, Bertheussen H, Cañete JD, Azem M, et al. Management of enthesitis in patients with psoriatic arthritis: An updated literature review informing the 2021 GRAPPA treatment recommendations. *J Rheumatol*. 2023;50(2):258-264. doi: 10.3899/jrheum.220312
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-2673. doi: 10.1002/art.21972
3. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):673-680. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210242
4. Yang F, Lu C, Liu H, Dou L, Wang Y, Li H, et al. Enthesitis in patients with psoriatic arthritis: A nationwide data from the Chinese Registry of Psoriatic Arthritis (CREPAR). *Chin Med J (Engl)*. 2023;136(8):951-958. doi: 10.1097/CM9.0000000000002646
5. Pignon C, Bibas N, Lopez-Medina C, Fautrel B, Gossec L. Clinical enthesitis in patient with psoriatic arthritis, a systematic literature review with metaanalysis. *Joint Bone Spine*. 2025;92(2):105807. doi: 10.1016/j.jbspin.2024.105807
6. Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis: Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-244. doi: 10.1159/000250839
7. Ramsay B, Lawrence CM. Measurement of involved surface area in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 1991;124(6):565-570. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb04952.x
8. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00910-1
9. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216. doi: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x
10. Schoels M, Aletaha D, Funovits J, Kavanaugh A, Baker D, Smolen JS. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1441-1447. doi: 10.1136/ard.2009.122259
11. Proft F, Schally J, Brandt HC, Brandt-Juergens J, Burmester GR, Haibel H, et al. Evaluation of the Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) with a quick quantitative C reactive protein assay (Q-DAPSA) in patients with psoriatic arthritis: A prospective multicentre cross-sectional study. *RMD Open*. 2022;8(2):e002626. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002626
12. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: Assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):686-691. doi: 10.1002/art.23568
13. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van ver Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):127-132. doi: 10.1136/ard.62.2.127
14. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) enthesitis index. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):948-953. doi: 10.1136/ard.2007.084244
15. Псориаз артропатический. Псориатический артрит. Клинические рекомендации. М.;2024. [Arthropathic psoriasis. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines. Moscow;2024 (In Russ.)].

16. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА, Лапшина СА, Ребров АП, Румянцева ОА, и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, Lapshina SA, Rebrov AP, Rumyantseva OA, et al. Guidelines for the assessment of disease activity and functional status in patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):344-350 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-344-350
17. Polachek A, Li S, Chandran V, Gladman DD. Clinical enthesitis in a prospective longitudinal psoriatic arthritis cohort: Incidence, prevalence, characteristics, and outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1685-1691. doi: 10.1002/acr.23174
18. Bibas N, Pignon C, Lopez-Medina C, Gandjbakhch F, Fautrel B, Gossec L. Ultrasonography for the assessment of enthesitis in psoriatic arthritis: Systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2025;64(5):2377-2384. doi: 10.1093/rheumatology/keae705
19. Lin J, Ren Y. Different biologics for biological-naïve patients with psoriatic arthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2024;15:1279525. doi: 10.3389/fphar.2024.1279525
20. Mease PJ, Liu M, Rebello S, Hua W, McLean RR, Hur P, et al. Disease characteristics, quality of life, and work productivity by enthesitis site: Real-world data from the US Corrona psoriatic arthritis/spondyloarthritis registry. *J Rheumatol*. 2021;48(3):367-375. doi: 10.3899/jrheum.191117
21. Kwok TSH, Sutton M, Pereira D, Cook RJ, Chandran V, Haroon N, et al. Isolated axial disease in psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1678-1684. doi: 10.1136/ard-2022-222537
22. Grazio S, Šitum M, Grubišić F, Kavanagh HS, Vajdić ID, Krstanović K, et al. Association of enthesitis with severity of psoriasis in psoriatic arthritis: An observational study. *Rheumatol Int*. 2024;44(12):2891-2896. doi: 10.1007/s00296-024-05730-1
23. Walsh JA, Ogdie A, Michaud K, Peterson S, Holdsworth EA, Karyekar CS, et al. Impact of key manifestations of psoriatic arthritis on patient quality of life, functional status, and work productivity: Findings from a real-world study in the United States and Europe. *Joint Bone Spine*. 2023;90(3):105534. doi: 10.1016/j.jbspin.2023.105534
24. Orbai AM, Birt JA, Holdsworth EA, Booth N, Malatestinic WN, Sprabery AT, et al. Impact of enthesitis on psoriatic arthritis patient-reported outcomes and physician satisfaction with treatment: Data from a multinational patient and physician survey. *Rheumatol Ther*. 2020;7(4):937-948. doi: 10.1007/s40744-020-00242-3
25. Florescu A, Vere CC, Florescu LM, Mușetescu AE, Bondari A, Ciurea PL. Clinical and ultrasound assessment of enthesis in psoriatic arthritis in a Romanian Cohort. *Curr Health Sci J*. 2018;44(4):347-351. doi: 10.12865/CHSJ.44.04.04
26. Loginova E, Korotaeva T, Gubar E, Korsakova Y, Glukhova S, Nasonov E, et al. Characteristics of psoriatic arthritis (PsA) patients with enthesitis. Data from Russian PsA registry (RU-PSART). *Ann Rheum Dis*. 2022;81:867.
27. Corrao S, Scibetta S, Calvo L, Lo Monaco M, Mallaci Bocchio R, Natoli G, et al. Central obesity in psoriatic arthritis: Associations with disease activity, function, and quality of life in a real-world cohort. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1684641. doi: 10.3389/fmed.2025.1684641
28. Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):813-817. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448
29. Leung YY, Eder L, Orbai AM, Coates LC, de Wit M, Smolen JS, et al. Association between obesity and likelihood of remission or low disease activity status in psoriatic arthritis applying index-based and patient-based definitions of remission: A cross-sectional study. *RMD Open*. 2023;9(3):e003157. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003157
30. Haberman RH, Ogdie A, Merola JF, Scher JU, Eder L. The obesity-inflammation axis in psoriatic disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. 2026;22(3):151-164. doi: 10.1038/s41584-025-01326-6

Сомов Д.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8874-3663*
Аничков Д.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5610-4819*
Клименко А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7410-9784*

Прогнозирование достижения приемлемого для пациента состояния здоровья при псориатическом артрите

П.О. Тремаскина, Т.В. Коротаева, Е.Ю. Логинова, С.И. Глухова

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: Тремаскина Полина Олеговна, **polinatrem@yandex.ru**
Contacts: Polina Tremaskina, **polinatrem@yandex.ru**

Поступила 04.02.2026
Принята 30.04.2026

Цель исследования – разработать способ прогнозирования достижения приемлемого состояния здоровья (PASS, patient acceptable symptoms state) для пациентов с псориатическим артритом.
Материал и методы. Включено 52 пациента (28 женщин и 24 мужчины) с диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) 2006 г. Средний возраст больных составил 46±11,8 года; медиана (Me) длительности псориаза (ПсО) – 132 [96; 183] мес., ПсА – 90 [72; 99] мес., Me DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 18 [5,5; 37]. Все пациенты на ранней стадии ПсА (длительность до 2 лет) лечились по принципам стратегии «лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target) и в течение первых 24 месяцев наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. В дальнейшем все больные наблюдались и лечились по месту жительства. Через 7 лет всем пациентам проводили стандартное ревматологическое обследование, включающее оценку активности ПсА по DAPSA. Качество жизни, связанное со здоровьем (КЖС3), оценивалось по результатам заполнения опросника PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease). PsAID-12⩽4 соответствовал достижению приемлемого для пациента состояния (PASS, patient acceptable state status). С целью определения предикторов достижения PASS были выполнены корреляционный анализ по Спирмену, однофакторный логистический и последующий многофакторный пошаговый логистический анализ.
Результаты. После 7 лет наблюдения ремиссия или низкая активность болезни по DAPSA выявлялась у 31 (60%) больного, число припухших суставов (ЧПС) ⩽3 – у 38 (73%), С-реактивный белок (СРБ) ⩽5 мг/л – у 31 (60%), PASS – у 38 (73%). 32 (61,5%) из 52 пациентов достигли ремиссии в течение первого года лечения на ранней стадии ПсА. По результатам итогового анализа получена дискриминантная функция, в которую вошли следующие показатели, ассоциирующиеся с достижением PASS: возраст ⩽60 лет, ЧПС⩽3, СРБ⩽5 мг/л, а также достижение ремиссии по DAPSA в течение первого года лечения. Получено прогностическое выражение оценки вероятности достижения PASS: $P = \frac{1}{1 + e^{y}}$, где P – вероятность достижения PASS; $e \approx 2{,}718$ (число Эйлера); y = 1,824 × возраст⩽60 лет (0 – нет, 1 – да) + 1,585 × ЧПС66⩽3 (0 – нет, 1 – да) + 2,062 × СРБ⩽5 мг/л (0 – нет, 1 – да) + 0,783 × достижение ремиссии по DAPSA в течение 1-го года лечения (0 – нет, 1 - да) – 2,775. При $p<0{,}5$ вероятность достижения PASS расценивается как низкая, при $p \geqslant 0{,}5$ – как высокая. Прогностическая модель показала высокую диагностическую точность: чувствительность модели составила 89,5%, специфичность – 64,3%, точность – 82,7%.
Выводы. Разработанный метод прогнозирования достижения PASS для пациента с ПсА, включающий комплекс таких показателей, как возраст, ЧПС, уровень СРБ и данные анамнеза (достижение ремиссии в течение 1-го года лечения), позволяет оценить перспективы лечения больных ПсА. В зависимости от полученных результатов методика дает возможность корректировать терапию на разных этапах лечения, в том числе на ранней стадии ПсА, а также может быть полезным инструментом, облегчающим принятие терапевтических решений в реальной клинической практике и клинических исследованиях.
Ключевые слова: псориатический артрит; качество жизни, связанное со здоровьем; PsAID-12
Для цитирования: Тремаскина ПО, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Глухова СИ. Прогнозирование достижения приемлемого для пациента состояния здоровья при псориатическом артрите. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):300–304.

PREDICTING THE ACHIEVEMENT OF A PATIENT ACCEPTABLE SYMPTOMS STATE FOR PSORIATIC ARTHRITIS

Polina O. Tremaskina, Tatiana V. Korotaeva, Elena Yu. Loginova, Svetlana I. Glukhova

The aim of the study was to develop a method for predicting the achievement of a patient acceptable symptoms state (PASS) in patients with psoriatic arthritis (PsA).
Material and methods. The study included 52 patients (28 female and 24 male) diagnosed with PsA according to the CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) criteria (2006). The mean age of the patients was 46±11.8 years, the median (Me) duration of psoriasis (PsO) was 132 [96; 183] months, PsA – 90 [72; 99] months, DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 18 [5.5; 37]. All patients at an early stage of PsA (duration up to 2 years) were monitored and treated according to the principles of the “treat-to-target” (T2T) strategy. By 24 months of observation, patients completed monitoring according to T2T and continued therapy in accordance with current clinical guidelines. After 7 years, all patients underwent a standard rheumatological examination, including assessment of PsA activity by DAPSA. Health-related quality of life (HRQoL) was evaluated using the PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) questionnaire. PsAID-12⩽4 corresponded to achieving the PASS. To determine the predictors of achieving PASS, Spearman correlation analysis, univariate logistic regression, and subsequent multivariate stepwise logistic regression analysis were performed.
Results. By 7 years of observation, remission and low disease activity (LDA) by DAPSA were observed in the majority of patients – 31 (60%), swollen joint count (SJC) ⩽3 in 38 (73%), C-reactive protein (CRP) ⩽5 mg/L in 31 (60%)

and the number of patients achieving PASS was 38 (73%). Analysis showed that 32 out of 52 (61.5%) patients achieved remission within the first year of treatment and observation at the early stage of PsA.
Based on the results of the final analysis, a discriminant function was obtained, which included the following indicators associated with achieving PASS: age⩽60 years (p=0.099), SJC⩽3 (p=0.075), CRP⩽5 mg/L (p=0.023), and achievement of DAPSA remission within the first year of treatment (p=0.324). A predictive expression for assessing the probability of achieving PASS was obtained: 1.824 × Age⩽60 years (0 – no, 1 – yes) + 1.585 × SJC⩽3 (0 – no, 1 – yes) + 2.062 × CRP ⩽5 mg/L (0 – no, 1 – yes) + 0.783 × Achievement of DAPSA remission within the first year of treatment (0 – no, 1 – yes) – 2.775. According to the model, the probability of achieving PASS for each patient is calculated using the expression: $P = \frac{1}{1 + e^{y}}$. With calculated p<0.5, low probability of achieving PASS is determined, with values ⩾0.5 – high probability. The prognostic model demonstrated high diagnostic accuracy: sensitivity 89.5%, specificity 64.3%, accuracy – 82.7%.
Conclusions. The developed method for predicting the achievement of a patient acceptable symptoms state for PsA patients, incorporating a set of indicators such as patient age, SJC, CRP level, and patient history data (achievement of remission within the first year of treatment), enables assessment of treatment prospects for PsA patients. Depending on the results obtained, the method allows for adjustment of the patient's therapy.
Key words: psoriatic arthritis, health-related quality of life, PsAID-12
For citation: Tremaskina PO, Korotaeva TV, Loginova EYu, Glukhova SI. Predicting the achievement of a patient acceptable symptoms state for psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):300–304 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-300-304

Введение

Псориатический артрит (ПсА) – это хроническое иммуновоспалительное заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, такими как периферический артрит, дактилит, энтезит, спондилит, псориаз (ПсО) кожи и ногтей, которые оказывают негативное влияние на качество жизни, связанное со здоровьем (КЖСЗ), у пациентов с ПсА [1–3].

К параметрам, которые могут быть связаны с результатом оценки активности заболевания пациентом (ОАЗП), относят боль, утомляемость, нарушение функции, психические расстройства (депрессия и тревожность), а также КЖСЗ, для оценки которого может быть использован опросник PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), валидированный для ПсА в Российской Федерации [4–6].

PsAID-12 представляет собой набор из 12 вопросов, охватывающих все аспекты жизни пациента (физические, социальные, психоэмоциональные). В опроснике содержатся шкалы, отражающие такие параметры, как боль, усталость/слабость, проблемы с кожей, работа или досуг, физическая работоспособность, дискомфорт, нарушения сна, уровень стресса, нервозность/тревога, чувство неловкости и/или стыда, уровень социальной активности, подавленность/депрессия [7].

PsAID-12⩽4 соответствует достижению приемлемого для пациента состояния симптомов (PASS, patient acceptable symptoms state), которое может использоваться в качестве одного из критериев оценки эффективности терапии [8].

В ряде работ достижение PASS продемонстрировало положительную корреляцию с низкой активностью ПсА и ремиссией, что, в свою очередь, ассоциируется с улучшением долгосрочных клинических исходов. PsAID также статистически значимо коррелирует с индексом DAPSA, являясь хорошим инструментом оценки состояния пациентов с ПсА, что подтверждается рекомендациями GRAPPA-OMERACT (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis – Outcome Measures in Rheumatology) [7–11].

Большинство применяемых для оценки КЖСЗ инструментов, включая SF-36 (Short Form 36) и EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions), являются одномоментными и не позволяют прогнозировать состояние пациента в долгосрочной перспективе. В связи с этим, учитывая положительную корреляцию PASS с низкой активностью ПсА, а также валидацию опросника PsAID-12, мы поставили себе цель разработать инструмент для прогнозирования достижения PASS. Его создание является актуальным и необходимым направлением исследований в ревматологии, а также может способствовать повышению эффективности лечения и улучшению клинических исходов у пациентов с ПсА [6, 8, 10].

Цель исследования – разработать прогнозирования достижения приемлемого для пациента состояния симптомов (PASS, patient acceptable symptoms state) у больных псориатическим артритом.

Материал и методы

В исследование включено 52 пациента с достоверным диагнозом ПсА, соответствующим критериям CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis) 2006 г., преимущественно женщины (n=28; 53,8%); средний возраст – 46±11,8 года; медиана длительности псориаза – 132 [96; 183] мес.; медиана длительности ПсА – 90 [72; 99] мес.

Все пациенты на ранней стадии ПсА (длительность периферического артрита до 2 лет) находились под наблюдением в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой и получали лечение в соответствии со стратегией «лечение до достижения цели» (T2T, treat-to-target) в течение 24 мес. в рамках когорты «РЕМАРКА» после подписания информированного согласия на участие. Первоначально всем пациентам назначали монотерапию метотрексатом (МТ) в подкожной форме в дозировке 10 мг в неделю с постепенным увеличением дозы на 5 мг каждые две недели максимально до 20–25 мг в неделю. При отсутствии достижения ремиссии по DAPSA или минимальной активности болезни (МАБ) в течение 3–6 мес. пациентам назначали комбинированную терапию, включающую МТ и генно-инженерные биологические препараты – адалимумаб по 40 мг один раз в две недели или устекинумаб в соответствии с рекомендованной схемой. Продолжительность терапии составляла 24 мес., после чего пациенты наблюдались по месту жительства.

На ранней стадии ПсА и через 7 лет после начала наблюдения всем пациентам проводилось стандартное ревматологическое обследование с определением числа болезненных суставов (ЧБС) из 68, числа припухших суставов (ЧПС) из 66, выраженности боли в суставах, ОАЗП, уровня С-реактивного белка (СРБ; мг/л), наличия/отсутствия дактилитов и энтезитов и индекса массы тела (ИМТ).

Активность ПсА определялась по индексу DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis): ремиссия – 0–4 балла,

Таблица 1. *Динамика клинико-лабораторных показателей активности псориатического артрита за время наблюдения*

Параметры	Исходно	Через 7 лет	*p*
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [6; 12]	4 [0; 7]	**0,001**
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	7 [6; 11]	2 [0; 4]	**0,001**
ОАЗП (мм по ВАШ), Me [25-й; 75-й перцентили]	54,5 [45; 66]	30 [10; 50]	**0,001**
Боль (мм по ВАШ), Me [25-й; 75-й перцентили]	54 [50; 67]	24 [9; 50]	**0,001**
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	15,5 [8,9; 31]	3 [1,2; 7,6]	**0,001**
DAPSA, Me [25-й; 75-й перцентили]	29,3 [24,3; 36]	10,8 [2,7; 20]	**0,001**
ИМТ (кг/м^2), Me [25-й; 75-й перцентили]	27,1 [23,3; 30,8]	27,6 [23,8; 32,4]	**0,001**
Отсутствие энтезитов, *n* (%)	23 из 52 (45,3%)	38 из 52 (73,6%)	**0,001**
Отсутствие дактилитов, *n* (%)	18 из 52 (35,9%)	38 из 52 (73,1%)	**0,001**

Примечание: *ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОАЗП – оценка активности заболевания пациентом; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; СРБ – С-реактивный белок; DAPSA – Disease Activity in Psoriatic Arthritis; ИМТ – индекс массы тела*

низкая активность (НАБ) – 5–14 баллов, умеренная активность – 15–28 баллов, высокая активность (ВАБ) – более 28 баллов [12].

КЖСЗ оценивали по опроснику PsAID-12 в баллах от 0 до 10. PsAID-12⩽4 соответствовал достижению PASS. Оценивали количество пациентов (в %), достигших PASS.

С целью определения предикторов достижения PASS были выполнены корреляционный анализ по Спирмену, однофакторный логистический и последующий многофакторный пошаговый логистический анализ.

При статистическом анализе использовались данные визита, проводившегося после 7 лет наблюдения (ЧПС, СРБ, возраст), а также ретроспективные данные анамнеза о факте достижения ремиссии в течение первого года лечения на ранней стадии ПсА.

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Определялись средние значения показателей (M) и стандартное отклонение (SD, standard deviation). При отличии распределения от нормального вычисляли медиану (Me) и интерквартильный интервал с 25-м и 75-м перцентилями. При сравнении групп по количественным признакам применяли критерий Манна – Уитни, использовали корреляционный анализ по Спирмену для оценки взаимосвязей показателей с PsAID-12. Статистический анализ включал построение ROC-кривой, отражающей соотношение чувствительности и специфичности факторов, влияющих на достижение PASS и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ).

Результаты

На ранней стадии ПсА до начала лечения, согласно T2T, у большинства пациентов (*n*=30; 57,7%) выявлялась ВАБ; ЧПС⩽3 определялось у 5 (9,6%); СРБ⩽5 мг/л – у 9 (17,3%) пациентов.

Через 7 лет после начала наблюдения ремиссия или НАБ по DAPSA выявлялись у 60% (*n*=31), ВАБ – у 15,4% (*n*=8), ЧПС⩽3 – у 73% (*n*=38), СРБ⩽5 мг/л – у 60% (*n*=31). Также после 7 лет наблюдения большинство пациентов (38 из 52; 73%) достигли PASS. Медиана PsAID-12 составила 2,1 [0,95; 4,6]. Сравнительная характеристика пациентов на ранней стадии ПсА и через 7 лет представлена в таблице 1.

При анализе документации было выявлено, что 32 (61,5%) пациента достигли ремиссии в течение первого года лечения.

Таблица 2. *Анализ связи некоторых факторов с PSAID-12*

Параметры	Коэффициент корреляции *r*	*p*
ЧПС после 7 лет наблюдения	0,447	**0,001**
СРБ после 7 лет наблюдения	0,508	**0,001**
Достижение ремиссии в течение 1-го года лечения	–0,344	**0,01**
Возраст ⩽60 лет на момент включения	0,124	0,3

Примечание: *ЧПС – число припухших суставов; СРБ – С-реактивный белок*

Выявлен ряд показателей, коррелирующих с PSAID-12 (табл. 2).

С целью определения предикторов достижения PASS был выполнен однофакторный логистический анализ, в который вошли такие показатели, как возраст⩽60 лет, мужской пол, ИМТ⩽30 кг/м^2, ЧБС⩽5, ЧПС⩽3, отсутствие энтезитов, отсутствие дактилитов, СРБ⩽5 мг/л, достижение ремиссии в течение 1-го года лечения.

На основании показателей, полученных по результатам корреляционного и однофакторного анализов, был проведен последующий многофакторный пошаговый логистический анализ и получена дискриминантная функция, в которую вошли следующие показатели: возраст⩽60 лет, ЧПС⩽3, СРБ⩽5 мг/л, достижение ремиссии в течение 1-го года.

По результатам анализа получено прогностическое выражение оценки вероятности достижения PASS:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}},$$

где P – вероятность достижения PASS; e≈2,718 (число Эйлера); y=1,824 × возраст⩽60 лет (0 – нет, 1 – да) + 1,585 × ЧПС⩽3 (0 – нет, 1 – да) + 2,062 × СРБ⩽5 мг/л (0 – нет, 1 – да) + 0,783 × достижение ремиссии в течение 1-го года лечения (0 – нет, 1 – да) – 2,775.

При значениях p<0,5 вероятность достижения PASS расценивается как низкая, при значениях p⩾0,5 – как высокая.

Для иллюстрации прогностической точности многофакторной модели способа определения возможности достижения PASS построена ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности, и рассчитана площадь под кривой (рис. 1). Площадь под ROC кривой составила 0,852 (95% ДИ: 0,740–0,963; *p*=0,001).

Прогностическая модель показала высокую диагностическую точность: ее чувствительность составила 89,5%, специфичность – 64,3%, точность – 82,7%.

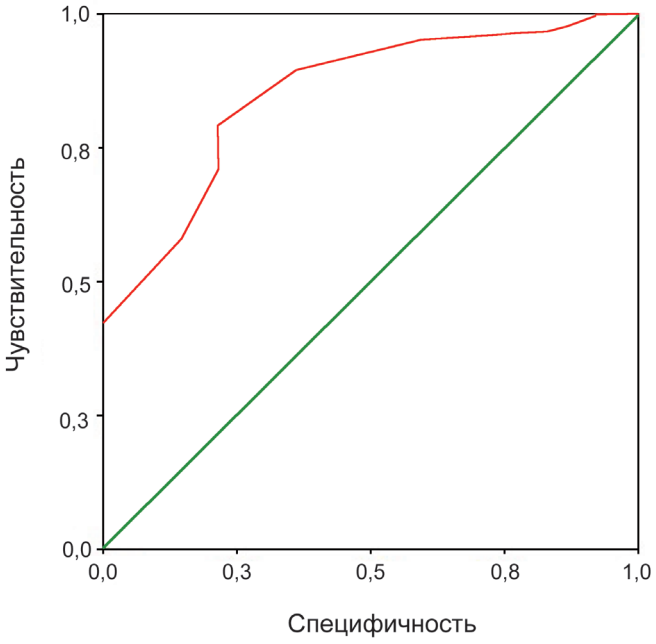


Рис. 1. *ROC-анализ модели прогнозирования достижения приемлемого качества жизни, связанного со здоровьем, при псориатическом артрите*

Обсуждение

В нашем исследовании впервые разработана и представлена прогностическая модель достижения PASS у пациентов с ПсА, которая включает в себя комплекс таких показателей, как возраст пациента, ЧПС, уровень СРБ и данные анамнеза пациента (достижение ремиссии в течение 1-го года лечения), что позволяет оценить перспективы лечения больных ПсА.

Выбор этих параметров является закономерным: как показывают исследования, пожилой возраст оказывает влияние на КЖСЗ и активность больных ПсА, что усложняет течение заболевания в связи с наличием коморбидных заболеваний [13, 14]. Также высокий уровень СРБ ассоциирован с прогрессированием ПсА и недостижением PASS [15, 16].

Нами были выявлены влияние достижения ремиссии на ранней стадии ПсА на вероятность достижения PASS и корреляция данного параметра со шкалами PsAID-12, поэтому факт достижения ремиссии по DAPSA в течение 1-го года лечения включен в формулу, позволяющую прогнозировать достижение PASS. Это подтверждается данными международных исследований, где показано, что при ПсА уже на ранних этапах лечения важно стремиться к достижению ремиссии и МАБ. Также было продемонстрировано, что терапия, начатая на ранней стадии ПсА, обеспечивает лучший клинический ответ и положительно влияет на долгосрочные исходы заболевания по сравнению с пациентами, у которых лечение было отсрочено [17, 18]. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании FUTURE-2 было установлено, что пациенты, достигшие МАБ в первые два года лечения, демонстрируют значительное улучшение КЖСЗ и ОАЗП по сравнению с теми, кто ее не достиг [9]. В крупном международном исследовании (n=503) C. Coyle и соавт. [19] продемонстрировали, что PsAID-12 коррелирует с показателями тяжести ПсА и позволяет прогнозировать необходимость усиления терапии. Это подтверждается данными отечественных работ, где было продемонстрировано, что терапия тофацитинибом в течение 6 мес. приводит не только к статистически значимому снижению активности ПсА, но и к улучшению по PsAID-12, при этом 71% исследуемых пациентов достигли PASS [20]. Таким образом, раннее достижение целей терапии является важным условием для улучшения долгосрочных результатов лечения. Действительно, согласно международным рекомендациям экспертных групп (EULAR, GRAPPA), лечение ПсА должно быть направлено на достижение цели – ремиссии или НАБ, при этом регулярно оценивается активность заболевания и при необходимости проводится соответствующая коррекция терапии [21, 22].

Применение разработанной нами методики прогнозирования на ранней стадии ПсА позволяет определять вероятность достижения PASS в долгосрочной перспективе. Это открывает возможности для персонифицированного подхода: например, при недостаточной эффективности базисных противовоспалительных препаратов выявление низкой вероятности достижения PASS может обосновать более раннее назначение ГИБП для улучшения клинических исходов. Пациентам с ПсА следует оценивать эффективность проводимой терапии с периодичностью 3–6 месяцев. Отсутствие прогресса в достижении PASS служит прямым показанием для пересмотра тактики лечения.

Заключение

Таким образом, предложенная модель дает возможность корректировать терапию пациента в зависимости от полученных результатов на разных этапах лечения, в том числе на ранней стадии ПсА, а также может быть полезным инструментом, облегчающим принятие терапевтических решений в реальной клинической практике и клинических исследованиях.

Статья подготовлена в рамках научной темы «Эволюция аксиальных спондилоартритов на основе комплексного динамического изучения молекулярно-биологических, молекулярно-генетических, клинико-визуализационных факторов прогрессирования заболевания, качества жизни, коморбидности и таргетной инновационной терапии», утвержденной ученым советом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой (регистрационный номер темы в ЕГИСУ 125020501435-8). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГНБУ НИИР им. В.А. Насоновой (протокол № 09 от 10.04.2025).

Конфликт интересов

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

Прозрачность исследования

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.

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю., Глухова С.И.

Интерпретация результатов: Тремаскина П.О., Глухова С.И.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Тремаскина П.О.

Критический обзор и редактирование: Тремаскина П.О., Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

Общее руководство: Коротаева Т.В., Логинова Е.Ю.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):59. doi: 10.1038/s41572-021-00293-y
2. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М.:ГЭОТАР-Медиа;2020. [Nasonov EL (ed.). Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow:GEOTAR-Media;2020 (In Russ.)].
3. van der Heijde D, Gladman DD, Kavanaugh A, Mease PJ. Assessing structural damage progression in psoriatic arthritis and its role as an outcome in research. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):18. doi: 10.1186/s13075-020-2103-8
4. Orbai AM, Tillett W, Grieb S, Peterson S, Holdsworth EA, Booth N, et al. Impact of physician-defined flares on quality of life and work impairment: An international survey of 2238 patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2023;50(1):76-83. doi: 10.3899/jrheum.211302
5. Moraes FA, da Silva MRR, Dos Santos JBR, Acurcio FA, Almeida AM, Kakehasi AM, et al. Health-related quality of life in psoriatic arthritis: Findings and implications. *Value Health Reg Issues.* 2021;26:135-141. doi: 10.1016/j.vhri.2021.06.003
6. Воробьева ЛД, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Тремаскина ПО, Коротаева ТВ. Валидация русскоязычной версии опросника PsAID-12 у пациентов с псориатическим артритом. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):188-194. [Vorobyeva LD, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Tremaskina PO, Korotaeva TV. Validation of the PsAID-12 Russian questionnaire in patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(2):188-194. (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-188-194
7. Di Carlo M, Becciolini A, Lato V, Crotti C, Favalli EG, Salaffi F. The 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease questionnaire: Construct validity, reliability, and interpretability in a clinical setting. *J Rheumatol.* 2017;44(3):279-285. doi: 10.3899/jrheum.160924
8. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al.; EULAR PsAID Taskforce. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: Elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1012-1019. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205207
9. Strand V, Mease P, Gossec L, Elkayam O, van den Bosch F, Zuazo J, et al.; FUTURE 1 study group. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: Results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):203-207. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-209055
10. Lo Monaco M, Mallaci Bocchio R, Natoli G, Giardina A, Cangemi I, Scibetta S, et al. Critical importance of patient-reported outcomes for a comprehensive assessment of psoriatic arthritis patients. *Front Med (Lausanne).* 2024;10:1332432. doi: 10.3389/fmed.2023.1332432
11. Leung YY, Orbai AM, Ogdie A, Coates LC, de Wit M, Callis Duffin K, et al. The GRAPPA-OMERACT Psoriatic Arthritis Working Group at the 2018 Annual Meeting: Report and plan for completing the core outcome measurement set. *J Rheumatol Suppl.* 2019;95:33-37. doi: 10.3899/jrheum.190122
12. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesit. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(Suppl 11):64-85. doi: 10.1002/acr.20577
13. Gialouri CG, Evangelatos G, Iliopoulos A, Tektonidou MG, Sfikakis PP, Fragoulis GE, et al. Late-onset psoriatic arthritis: Are there any distinct characteristics? A retrospective cohort data analysis. *Life (Basel).* 2023;13(3):792. doi: 10.3390/life13030792
14. Fragoulis GE, Nikiphorou E, McInnes IB, Siebert S. Does age matter in psoriatic arthritis? A narrative review. *J Rheumatol.* 2022;49(10):1085-1091. doi: 10.3899/jrheum.210349
15. Eder L, Li X, Chandran V, Rosen CF, Cook RJ, Gladman DD. Association of higher levels of high-sensitivity C-reactive protein with future development of psoriatic arthritis in psoriasis: A prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2025;77(11):1288-1292. doi: 10.1002/acr.25539
16. Duran TI, Pamukcu M. Relationship between disease impact scores and C-reactive protein/albumin ratio in patients with psoriatic arthritis. *Croat Med J.* 2022;63(2):141-147. doi: 10.3325/cmj.2022.63.141
17. van Mens LJJ, de Jong HM, Fluri I, Nurmohamed MT, van de Sande MGH, Kok M, et al. Achieving remission in psoriatic arthritis by early initiation of TNF inhibition: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of golimumab plus methotrexate versus placebo plus methotrexate. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(5):610-616. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214746
18. Kirkham B, de Vlam K, Li W, Boggs R, Mallbris L, Nab HW, et al. Early treatment of psoriatic arthritis is associated with improved patient-reported outcomes: Findings from the etanercept PRESTA trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(1):11-9.
19. Coyle C, Watson L, Whately-Smith C, Brooke M, Kiltz U, Lubrano E, et al. How do patient-reported outcome measures affect treatment intensification and patient satisfaction in the management of psoriatic arthritis? A cross sectional study of 503 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(1):242-251. doi: 10.1093/rheumatology/kead679
20. Воробьева ЛД, Коротаева ТВ, Логинова ЕЮ, Корсакова ЮЛ, Губарь ЕЕ, Насонов ЕЛ. Влияние тофацитиниба на оценку состояния здоровья по мнению пациентов с псориатическим артритом. Данные реальной практики. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(3):334-340. [Vorobyeva LD, Korotaeva TV, Loginova EYu, Korsakova YuL, Gubar EE, Nasonov EL. Impact of tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with psoriatic arthritis. Data from the real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(3):334-340 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-334-340
21. Gossec L, Kerschbaumer A, Ferreira RJO, Aletaha D, Baraliakos X, Bertheussen H, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(6):706-719. doi: 10.1136/ard-2024-225531
22. Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 update. *J Rheumatol.* 2022;49(6 Suppl 1):52-54. doi: 10.3899/jrheum.211331

Тремаскина П.О. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4005-1745*
Коротаева Т.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0579-1131*
Логинова Е.Ю. *ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6875-4552*
Глухова С.И. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4285-0869*

Фибромиалгия у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания и динамика симптоматики на фоне терапии адалимумабом, нетакимабом и метотрексатом

А.В. Петров, Л.В. Соколова, А.А. Петров, Я.О. Шевнина

Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» 295051, Российская Федерация, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University 295051, Russian Federation, Simferopol, Lenina boulevard, 5/7

Контакты: Петров Андрей Владимирович, **petroff14@yandex.ru**
Contacts: Andriy Petrov, **petroff14@yandex.ru**

Поступила 31.01.2025
Принята 30.04.2026

Цель исследования – изучение взаимосвязи распространенности и выраженности симптоматики фибромиалгии (ФМ) у больных псориатическим артритом (ПсА) с частотой выявления энтезитов, синовита и теносиновита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) суставов и видом терапии псориатического артрита.
Материалы и методы. В основу работы положен анализ данных обследования 97 больных ПсА: у 25 из них к лечению был добавлен адалимумаб у 34 – нетакимаб, у 38 продолжена монотерапия метотерксатом. Кроме общеклинического и лабораторного обследования, всем больным проводилось УЗИ болезненных и/или припухших суставов, сухожилий и связок с применением линейных датчиков с частотой 12–18 МГц, дополненное допплеровским энергетическим исследованием с частотой импульсов 6,6 МГц.
Результаты и обсуждение. Диагноз ФМ был установлен у 24 (24,7%) пациентов. У больных с сопутствующей ФМ была повышена частота активного энтезита (70,8% по сравнению 28,8% у больных без ФМ; $p<0,05$). Наблюдалось снижение количества пациентов с диагнозом ФМ за 6 месяцев применения ГИБП: с 29,4 до 11,7% на фоне лечения нетакимабом и с 24 до 16% при использовании адалимумаба. У больных ПсА с сопутствующей ФМ отмечено снижение значений индекса распространенности боли и шкалы тяжести симптомов ФМ.
Заключение. Установлена взаимосвязь между сопутствующей ФМ и энтезитами у больных ПсА. Применение ингибитора интерлейкина 17 при лечении больных ПсА характеризуется снижением частоты и выраженности клинических проявлений сопутствующей ФМ.
Ключевые слова: фибромиалгия, псориатический артрит, энтезит, ультрасонография, нетакимаб, метотрексат, адалимумаб
Для цитирования: Петров АВ, Соколова ЛВ, Петров АА, Шевнина ЯО. Фибромиалгия у больных псориатическим артритом: взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания и динамика симптоматики на фоне терапии адалимумабом, нетакимабом и метотрексатом. *Научно-практическая ревматология.* 2026;64(3):305–310.

FIBROMYALGIA IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: RELATIONSHIP WITH CLINICAL FEATURES OF THE DISEASE AND DYNAMICS OF SYMPTOMS DURING THERAPY WITH ADALIMUMAB, NETAKIMAB AND METHOTREXATE

Andriy V. Petrov, Lyudmila V. Sokolova, Alexey A. Petrov, Yana O. Shevnina

The aim – to study of the relationship between the prevalence and severity of fibromyalgia (FM) symptoms in patients with psoriatic arthritis (PsA) and the characteristics of the clinical course and type of therapy for PsA
Subjects and methods. The study is based on an analysis of data from 97 patients with PsA, who were prescribed adalimumab (25 patients) and netakimab (34 patients) after the initial evaluation. The remaining patients (38 patients) continued taking methotrexate. In addition to a general clinical and laboratory examination, all patients underwent ultrasonography of painful and/or swollen joints, tendons, and ligaments using linear transducers with a frequency of 12–18 MHz, supplemented by power Doppler imaging with a pulse frequency of 6.6 MHz.
Results and discussion. In the observed patients with PsA, the diagnosis of FM was established in 24 (24.7%) patients. In patients with concomitant FM, the frequency of active enthesitis was increased (70.8% compared to 28.8% in patients without FM; $p<0.05$). A decrease in the percentage of patients with a diagnosis of FM was found over 6 months of using of biologic agents: from 29.4% to 11.7% among patients taking netakimab, and from 24 to 16% among patients taking adalimumab. In PsA patients with concomitant FM, a decrease in the values of the pain prevalence index and the FM symptom severity scale was noted.
Conclusion. A relationship has been established between concomitant FM and enthesitis in patients with PsA. The use of an interleukin 17 inhibitor in the treatment of patients with PsA is characterized by a reduction in the frequency and severity of clinical manifestations of concomitant FM.
Key words: fibromyalgia, psoriatic arthritis, enthesitis, ultrasonography, netakimab, methotrexate, adalimumab
For citation: Petrov AV, Sokolova LV, Petrov AA, Shevnina YaO. Fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: Relationship with clinical features of the disease and dynamics of symptoms during therapy with adalimumab, netakimab and methotrexate. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2026;64(3):305–310 (In Russ.).
doi: 10.47360/1995-4484-2026-305-310

Введение

Фибромиалгия (ФМ) является актуальной проблемой современной медицины, что связано со стойким снижением качества жизни и работоспособности больных и отсутствием эффективных методов лечения, приводящих к купированию симптоматики. Для ФМ характерна хроническая мышечно-скелетная боль невоспалительного генеза, которая сопровождается слабостью, утомляемостью, невосстановительным сном, когнитивными и психическими нарушениями, а также развитием целого ряда соматических функциональных расстройств [1].

Этиопатогенез ФМ представляется чрезвычайно сложным и многообразным, его механизмы до настоящего времени изучены недостаточно. Несмотря на доминирующую биопсихосоциальную модель развития ФМ, в основе которой лежат представления о развитии нейропластических изменений в центральной нервной системе с формированием центральной сенситизации, не исключена роль нейровоспаления и аутоиммунных механизмов в патогенезе заболевания [2]. В самом деле распространенность сопутствующей ФМ среди больных с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями достаточно высока и, по данным различных исследований, составляет 12–53%, что значительно превышает частоту первичной ФМ в популяции (2–8%) [3, 4]. С другой стороны, у больных первичной ФМ более чем в 2,5–3 раза повышен риск возникновения таких аутоиммунных заболеваний, как синдром Шегрена, системная красная волчанка и ревматоидный артрит [5, 6].

В настоящее время также получены данные о клинических и патогенетических ассоциациях ФМ и псориатического артрита (ПсА). Распространенность ФМ среди больных ПсА достигает 27,2% [7]. В ряде исследований установлено, что у больных ПсА с сопутствующей ФМ индексы активности болезни обычно существенно выше по сравнению с остальными пациентами [8]. Клиническое течение ПсА при наличии сопутствующей ФМ обычно характеризуется большей интенсивностью боли и воспаления энтезисов, более выраженными слабостью и утомляемостью, а также нарушением сна и снижением качества жизни [9]. Во многих исследованиях продемонстрировано, что наличие ФМ является значимым фактором риска развития первичной и вторичной резистентности больных ПсА к проводимой терапии, в том числе генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [10, 11].

Цель исследования – изучение взаимосвязи распространенности и выраженности симптоматики фибромиалгии у больных псориатическим артритом с частотой выявления энтезитов, синовита и теносиновита по данным ультразвукового исследования (УЗИ) суставов и видом терапии псориатического артрита.

Материалы и методы

В основу работы положен анализ данных обследования 97 больных ПсА, которым проводилась терапия метотрексатом в стабильных дозах (15–20 мг в неделю в подкожной форме в комбинации с фолиевой кислотой в дозе 5–10 мг в неделю) в течение как минимум 3 последних месяцев. Диагноз всех больных соответствовал классификационным критериям CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis). Диагноз ФМ устанавливался в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) 2016 г. с определением индекса распространенной боли (ИРБ) и счета по шкале тяжести симптомов (ШТС) [12]. Среди обследованных больных было 44 женщины и 53 мужчины; медиана возраста больных составила 49,2 [29,5; 58,1] года. Длительность ПсА варьировала от 1 года до 16 лет.

Все наблюдавшиеся пациенты использовали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) в стандартных суточных дозах в режиме по требованию; больные с сопутствующей ФМ также принимали антидепрессанты (амитриптилин и дулоксетин) и анксиолитик гидроксизин в стандартных суточных дозах.

В дальнейшем была проведена коррекция терапии с назначением ГИБП. Больные были разделены на три группы. В первой (n=25) был назначен адалимумаб в виде подкожных инъекций по 40 мг 1 раз в две недели. Во второй (n=34) применялся нетакимаб в виде подкожных инъекций по 120 мг по стандартной схеме: недели 0, 1 и 2, затем 1 раз в две недели, начиная с 14-й недели – 1 раз в 4 недели. В третью группу вошли 38 пациентов, которые продолжили монотерапию метотрексатом в прежних дозах. Больные 1-й и 2-й групп после назначения ГИБП продолжили прием метотрексата. Больные всех групп продолжали принимать НПВП в стандартных суточных дозах по требованию, а также антидепрессанты при наличии сопутствующей ФМ.

Всем больным проводились клиническое, лабораторное исследование и УЗИ перед назначением ГИБП и после 6 месяцев их непрерывного применения.

При клиническом обследовании у всех больных определялась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), значения индексов DAPSA (Disease Activity index in PSoriatic Arthritis), LEI (Leeds Enthesitis Index) – среди больных с выявленными энтезитами, BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – у больных с болью в спине при наличии сакроилиита. Лабораторное обследование включало исследование гематологических (общий анализ крови), биохимических показателей (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевина, мочевая кислота), С-реактивного белка (СРБ). У всех больных проводились УЗИ пораженных болезненных и/или припухших суставов, сухожилий и связок с применением линейных датчиков с частотой 12–22 МГц с использованием аппаратов Esaote MyLab X7 и Esaote MyLab One (Esaote S.p.A, Италия), рентгенография суставов, костей таза в прямой проекции и позвоночника и магнитно-резонансная томография (МРТ) позвоночника и крестцово-подвздошных суставовов (по показаниям).

При проведении УЗИ оценивалось наличие следующих признаков активного энтезита согласно определению OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology): снижение эхогенности энтезиса (снижение эхогенности сухожилия/связки с потерей нормальной фибриллярной структуры); утолщение сухожилия/связки в месте энтезиса; появление допплеровских сигналов в энтезисе на расстоянии менее 2 мм от прикрепления к кости [13]. Ультразвуковой датчик устанавливался в места болезненных энтезисов, а также у всех больных в следующих локализациях: в области больших бугорков плечевых костей; в области латеральных и медиальных надмыщелков плечевых костей; в области больших вертелов бедренных костей; в области медиальных мыщелков большеберцовых костей;

в области прикрепления сухожилия четырехглавой мышцы бедра к надколеннику и собственной связки надколенника к костным структурам; в области прикрепления Ахиллова сухожилия и подошвенной фасции к пяточной кости. Ультрасонографическими признаками синовита считались выпот в синовиальную полость, утолщение синовиальной оболочки и появление допплеровских сигналов в проекции синовиальной оболочки [14]. Теносиновит диагностировался при наличии анэхогенного или гипоэхогенного утолщения оболочки сухожилия/связки за счет выпота или гипертрофии ее синовиального влагалища, допплеровских сигналов вокруг сухожилия/связки [15].

Полученные данные были внесены в компьютерную программу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) для последующей статистической обработки. Статистическую значимость различий оценивали по критерию Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты

На основании данных первичного комплексного обследования диагноз ФМ был установлен у 24 (24,7%) пациентов. Медиана индекса DAPSA составляла 29,2 [16,8; 41,6], LEI – 3,8 [2,6; 5,2], BADSAI – 4,3 [1,4; 6,0], содержания СРБ в крови – 8,3 [0,8; 12,9] мг/л. Признаки синовита при УЗИ наблюдались у 64 (65,9%) больных, активного энтезита – у 38 (39,2%), теносиновита – у 19 (19,6%). У 29 (29,9%) пациентов отмечались клинические симптомы псориатического спондилита, подтвержденные данными рентгенографии, МРТ позвоночника и крестцово-подвздошных суставов.

При клиническом исследовании и УЗИ у 12 (12,4%) больных отмечались признаки активного коксита, а у 8 (8,2%) – дактилита.

Среди больных ФМ медиана ИРБ составила 14,1 [7,3; 18,1], счета по ШТС – 11,2 [7,8; 12,8].

Пациенты с ФМ имели более высокую интенсивность боли по ВАШ, значения индекса LEI и частоту выявления активного энтезита по данным клинического исследования и УЗИ (табл. 1).

В таблице 2 представлены исходные клинические данные пациентов в зависимости от назначаемого лечения. У больных 3-й группы, которые продолжали лечение метотрексатом без ГИБП, значения индексов DAPSA, LEI и BASDAI и СРБ были меньше, чем у пациентов, которым назначались ГИБП. В то же время исходная частота выявления сопутствующей ФМ и исходные значения показателей выраженности ее симптомов в группах с различными вариантами лечения не различались.

Таблица 1. *Сравнительная характеристика больных в зависимости от выявления сопутствующей фибромиалгии*

Показатели	Больные с ФМ (*n*=24)	Больные без ФМ (*n*=73)	*p*
DAPSA, Me [25-й; 75-й перцентили]	36,7 [19,7; 41,8]	26,4 [17,6; 38,5]	0,074
Синовит, *n* (%)	14 (58,3)	50 (68,5)	0,113
Энтезит, *n* (%)	17 (70,8)	21 (28,8)	0,032
Теносиновит, *n* (%)	7 (29,1)	12 (16,4)	0,062
Спондилит, *n* (%)	9 (37,5)	20 (27,4)	0,322
BASDAI (среди больных со спондилитом), Me [25-й; 75-й перцентили]	5,1 [2,4; 6,3]	3,7 [1,4; 5,1]	0,072
LEI (среди пациентов с энтезитом), Me [25-й; 75-й перцентили]	4,5 [2,9; 5,3]	1,8 [0,5; 2,5]	0,041
Интенсивность боли по ВАШ (мм), Me [25-й; 75-й перцентили]	85,6 [52,3; 98,9]	53,8 [36,7; 95,3]	0,042
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	6,9 [0,5; 12,9]	9,8 [2,8; 13,2]	0,085

Примечание: *ФМ – фибромиалгия; DAPSA – Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; LEI – Leeds Enthesitis Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СРБ – С-реактивный белок*

Таблица 2. *Сравнительный анализ исходных клинических данных у больных в зависимости от вида применяемого лечения*

Показатели	1-я группа (*n*=25)	2-я группа (*n*=34)	3-я группа (*n*=38)	*p*
Индекс DAPSA	33,5 [28,9; 43,5]	29,4 [18,8; 37,5]	18,2 [13,6; 33,4]	p_1=0,378 p_2=0,043 p_3=0,057
Индекс BASDAI (среди больных со спондилитом)	5,4 [2,9; 6,4]	4,3 [3,3; 6,2]	2,8 [1,2; 5,7]	p_1=0,369 p_2=0,052 p_3=0,098
Индекс LEI (среди пациентов с энтезитом)	4,0 [2,3; 5,2]	4,1 [2,2; 5,3]	2,4 [1,5; 5,5]	p_1=0,822 p_2=0,041 p_3=0,036

Окончание таблицы 2

Показатели	1-я группа (*n*=25)	2-я группа (*n*=34)	3-я группа (*n*=38)	*p*
Интенсивность боли по ВАШ, мм	76,2 [42,4; 87,5]	79,1 [49,8; 88,3]	44,6 [28,5; 65,4]	p_1=0,718 p_2=0,061 p_3=0,054
ФМ, *n* (%)	6 (24,0)	10 (29,4)	8 (21,1)	p_1=0,823 p_2=0,723 p_3=0,388
ИРБ	14,0 [7,2; 18,1]	14,6 [7,8; 18,3]	13,6 [7,1; 11,5]	p_1=0,074 p_2=0,074 p_3=0,074
Счет по ШТС	11,1 [7,7; 12,3]	11,6 [7,9; 13,0]	10,9 [7,4; 12,5]	p_1=0,892 p_2=0,614 p_3=0,598
СРБ, мг/л	10,7 [4,3; 16,8]	8,5 [1,3; 10,6]	3,7 [0,6; 11,2]	p_1=0,713 p_2=0,039 p_3=0,042

Примечание: *данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иное; DAPSA – Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; LEI – Leeds Enthesitis Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ФМ – фибромиалгия; ИРБ – индекс распространенности боли; ШТС – шкала тяжести симптомов, СРБ – С-реактивный белок; p_1 – статистическая значимость различий между значениями показателя в 1-й и 2-й группах больных; p_2 – статистическая значимость различий между значениями показателя в 1-й и 3-й группах больных; p_3 – статистическая значимость различий между значениями показателя в 2-й и 3-й группах больных*

Таблица 3. *Динамика показателей активности болезни за время наблюдения, Me [25-й; 75-й перцентили]*

Изменение (Δ) параметров	1-я группа (*n*=25)	2-я группа (*n*=34)	3-я группа (*n*=38)
DAPSA	–14,8 [–19,7; –8,1] p_1=0,023	–12,6 [–19,2; –6,2] p_1=0,042 p_2=0,168	–3,2 [–5,3; 0,8]
BASDAI	–2,6 [–3,1; –1,6] p_1=0,036	–1,8 [–3,0; –0,3] p_1=0,062 p_2=0,175	0,1 [–0,6; 1,2]
Интенсивность боли по ВАШ, мм	–28,6 [–39,2; –19,8] p_1=0,048	–34,1 [–43,2; –18,7] p_1=0,034 p_2=0,27	–1,9 [–10,6; 8,0]
LEI	–1,9 [–2,3; –0,7] p_1=0,059	–2,6 [–3,1; –1,5] p_1=0,036 p_2=0,82	0,5 [–0,4; 1,3]
СРБ, мг/л	–5,9 [–8,3; –2,9] p_1=0,021	–4,3 [–6,6; –1,8] p_1=0,043 p_2=0,082	–0,3 [–3,5; 2,9]

Примечание: *DAPSA – Disease Activity Index in Psoriatic Arthritis; BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; LEI – Leeds Enthesitis Index; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; СРБ – С-реактивный белок; p_1 – статистическая значимость различий значений у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с больными 3-й группы; p_2 – статистическая значимость различий значений у больных 1-й и 2-й групп*

Таблица 4. *Динамика проявлений фибромиалгии*

Изменение (Δ) параметров	1-я группа (*n*=6)	2-я группа (*n*=10)	3-я группа (*n*=8)
ИРБ	–1,2 [–2,1; –0,2] p_1=0,182	–5,3 [–7,0; –4,2] p_1=0,039 p_2=0,088	0,1 [–0,3; 0,6]
Счет по ШТС	–1,3 [–2,0; –0,7] p_1=0,263	–4,8 [–6,1; –3,4] p_1=0,048 p_2=0,175	–0,5 [–1,6; 0,3]

Примечание: *ИРБ – индекс распространенности боли; ШТС – шкала тяжести симптомов; p_1 статистическая значимость различий значений у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с больными 3-й группы; p_2 – статистическая значимость различий между значений у больных 1-й и 2-й групп*

При анализе результатов повторного обследования, проведенного через 6 месяцев от начала терапии, у больных 1-й и 2-й групп наблюдалась позитивная динамика (табл. 3)

У пациентов, принимавших нетакимаб (2-я группа), отмечалась статистически значимая позитивная динамика ИРБ и счета по ШТС по сравнению с больными 3-й группы, продолжавшими монотерапию метотрексатом (табл. 4).

За 6 месяцев терапии часть больных ПсА с сопутствующей ФМ, получавших ГИБП, перестали удовлетворять критериям ФМ. Частота ФМ в 1-й группе больных снизилась с 24,0 до 16,0%, во 2-й группе – с 29,4 до 11,7%.

Обсуждение

В настоящем исследовании наблюдалось повышение частоты ФМ среди пациентов с ПсА (24,7%), что соответствует данным других авторов [7–9]. В ряде ранее выполненных работ была продемонстрирована более тесная ассоциация ФМ с энтезитами по сравнению с другими клиническими проявлениями ПсА. В частности, F. Ulutatar и соавт. показали, что коэффициент корреляции между наличием симптомов ФМ и значениями энтезиального индекса MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score) (r=0,71; p<0,0005) был выше, чем для индекса DAS28 (Disease Activity Score 28) (r=0,42; p<0,03) [9]. В исследовании I. Sunar и соавт. было установлено, что счет по опроснику для скрининга ФМ FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) у больных с энтезитами был выше, чем у остальных больных [16]. При сопоставлении частоты клинических проявлений у наших больных ПсА в зависимости от наличия сопутствующей ФМ также были получены данные о возможной взаимосвязи между ФМ и энтезитами: частота активного энтезита у пациентов с ФМ была значительно выше (70,8%), чем у больных без ФМ (28,8%; p<0,05). При этом статистически значимые различия по частоте выявления синовита, теносиновита, спондилита и значениям индексов активности различных клинических доменов ПсА в зависимости от наличия ФМ не определялись.

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что гиперпродукция интерлейкина (ИЛ) 17 играет важную роль не только в патогенезе энтезитов, но и в развитии симптомов ФМ. Активация ИЛ-17-зависимого пути воспаления при ПсА может стимулировать тучные клетки к выбросу нейропептидов, гистамина и фактора некроза опухоли α, а повышенные концентрации ИЛ-17 в спинномозговой жидкости оказывают прямое воздействие на микроглию, усиливая воспаление и центральную сенситизацию [17–19]. В настоящем исследовании на фоне лечения ингибитором ИЛ-17 нетакимабом также наблюдалось улучшение клинической симптоматики ФМ, уменьшение количества больных, удовлетворяющих классификационным критериям ФМ, а также снижение ИРБ и счета по ШТС.

В этой связи представляется предпочтительным применение ингибиторов ИЛ-17 в лечении больных ПсА с сопутствующей ФМ, которая часто сопровождается энтезопатией и встречается у значимой части больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Петров А.В., Петров А.А., Шевнина Я.О.

Интерпретация результатов: Петров А.В., Соколова Л.В., Петров А.А., Шевнина Я.О.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Петров А.В., Петров А.А., Шевнина Я.О.

Критический обзор и редактирование: Петров А.В., Соколова Л.В., Шевнина Я.О.

Общее руководство: Петров А.В.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Филатова ЕГ, Меликова НА, Филатова ЕС, Лила АМ. Является ли фибромиалгия вторичной при ревматических заболеваниях? *Современная ревматология.* 2025;19(1):49-56. [Filatova EG, Melikova NA, Filatova ES, Lila AM. Is fibromyalgia secondary to rheumatic diseases? *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):49-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-49-56
2. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: An update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(11):645-660. doi: 10.1038/s41584-020-00506-w
3. Yunus MB. Fibromyalgia and overlapping disorders: The unifying concept of central sensitivity syndromes. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;36(6):339-356. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.12.009
4. Heidari F, Afshari M, Moosazadeh M. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2017;37(9):1527-1539. doi: 10.1007/s00296-017-3725-2
5. Gau SY, Leong PY, Lin CL, Tsou HK, Wei JC. Higher risk for Sjögren's syndrome in patients with fibromyalgia: A nationwide population-based cohort study. *Front Immunol.* 2021;12:640618. doi: 10.3389/fimmu.2021.640618
6. Mistry S, Daoud A, Magrey MN, Pamuk ON. The frequency of fibromyalgia in patients with systemic lupus erythematosus and associated factors: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2025;44(1):9-21. doi: 10.1007/s10067-024-07188-9
7. Duffield SJ, Miller N, Zhao S, Goodson NJ. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1453-1460. doi: 10.1093/rheumatology/key112
8. Zhao SS, Duffield SJ, Goodson N. The prevalence and impact of comorbid fibromyalgia in inflammatory arthritis. *Best Prac Res Clin Rheumatol.* 2019;33(3):101423. doi: 10.1016/j.berh.2019.06.005
9. Ulutatar F, Unal-Ulutatar C, Tuncay Duruoz M. Fibromyalgia in patients with psoriatic arthritis: Relationship with enthesopathy, sleep, fatigue and quality of life. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(2):183-188. doi: 10.1111/1756-185X.13963
10. Macfarlane G, Rotariu O, Lembke S, Sunzini F, Jones GT, Basu N, et al. The influence of "fibromyalgia-ness" on treatment response amongst patients with psoriatic arthritis (PsA). Results from the British Society for Rheumatology Psoriatic Arthritis Register (BSR-PsA). *Arthritis Rheumatol.* 2023;75(Suppl 9):abstract 0483.
11. Iannone F, Nivuori M, Fornaro M, Venerito V, Cacciapaglia F, Lopalco G. Comorbid fibromyalgia impairs the effectiveness of biologic drugs in patients with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(7):1599-1606. doi: 10.1093/rheumatology/kez505
12. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(3):319-329. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.012
13. Balint PV, Terslev L, Aegerter P, Bruyn GAW, Chary-Valckenaere I, Gandjbakhch F, et al.; OMERACT Ultrasound Task Force members. Reliability of a consensus-based ultrasound definition and scoring for enthesitis in spondyloarthritis and psoriatic arthritis: An OMERACT US initiative. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(12):1730-1735. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213609
14. Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, Klarlund M, Thomsen HS, Østergaard M. Interobserver agreement in ultrasonography

of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(4):955-962. doi: 10.1002/art.10877
15. Naredo E, D'Agostino MA, Wakefield RJ, Möller I, Balint PV, Filippucci E, et al.; OMERACT Ultrasound Task Force. Reliability of a consensus-based ultrasound score for tenosynovitis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(8):1328-1334. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202092
16. Sunar I, Ataman S, Nas K, Kilic E, Sargin B, Kasman SA, et al. Enthesitis and its relationship with disease activity, functional status, and quality of life in psoriatic arthritis: A multi-center study. *Rheumatol Int*. 2020;40(2):283-294. doi: 10.1007/s00296-019-04480-9
17. Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Дубинина ТВ. Интерлейкин 17 как центральный компонент патогенеза боли, связанной с иммуновоспалительным процессом: новая «мишень» фармакотерапии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):154-161. [Karateev AE, Polishchuk EYu, Dubinina TV. Interleukin 17 as a central component of the pathogenesis of pain associated with immunoinflammatory process: A new "target" of pharmacotherapy. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):154-161 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2024-154-161
18. Gao SJ, Liu L, Li DY, Liu DQ, Zhang LQ, Wu JY, et al. Interleukin-17: A putative novel pharmacological target for pathological pain. *Curr Neuropharmacol*. 2024;22(2):204-216. doi: 10.2174/1570159X21666230811142713
19. Findeisen K, Guymer E, Littlejohn G. Neuroinflammatory and immunological aspects of fibromyalgia. *Brain Sci*. 2025;15(2):206. doi: 10.3390/brainsci15020206

Петров А.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6398-2545*
Соколова Л.В. *ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5931-9417*
Петров А.А. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4533-2415*
Шевнина Я.О. *ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0497-4630*

Тремфея – перепишите сценарий заболевания[1,2]

Тремфея (гуселькумаб)

Управление траекторией заболевания[1,2]

Изменение патофизиологии[3]

Чистая кожа[4]

Воздействие на ключевые домены ПсА[4,5]

Стойкий клинический ответ[4,6]

Общая характеристика лекарственного препарата Тремфея, РУ ЛП-№(001697)-(РГ-RU) от 20.01.2023
Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с текстом общей характеристики лекарственного препарата.

ПсА - псориатический артрит. **1.** Mehta H, et al. Differential changes in inflammatory mononuclear phagocyteand T-cell profiles within psoriatic skin during treatment with guselkumab vs. secukinumab. J Invest Dermatol. 2021;141:1707-18. **2.** Angsana J, et al. Higher IL-10+ T cell and Treg cell counts in psoriatic skin areas sociated with super response to guselkumab: data from the Phase 3b GUIDE trial. Poster presented at ISID 2023; 10–13 May, 2023; Tokyo, Japan. **3.** Eyerich K, et al. JAMA Dermatol 2024;160:953–963 **4.** Reich K.et al. Maintenance of clinical response and consistent safety profile with up to 3 years of continuous treatment with guselkumab: Results from the VOYAGE 1 and VOYAGE 2 trials. J Am Acad Dermatol. 2020 Apr;82(4):936-945. **5.** Coates et al. EULAR 2022 #POS1017. **6.** Mease PJ, et al. Efficacy of guselkumab on axial involvement in patients with active psoriatic arthritis and sacroiliitis: a post-hoc analysis of the phase 3 DISCOVER-1 and DISCOVER-2 studies. Lancet Rheumatol. 2021:3(10):e715–e723

Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.
ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2
Тел.: +7 (495) 755 83 57, факс: +7 (495) 755 83 58. СР-561165 | январь 2026 РЕКЛАМА

Johnson & Johnson