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

Modern Rheumatology Journal

# СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ Издается с 2007 г.

2026;20(5)

Журнал включен в реферативную базу SCOPUS

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

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

## ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Д.А. Сычев**, *д.м.н., профессор, профессор РАН, академик РАН, научный руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского»; заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии им. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва*

**Ответственный секретарь**

**О.Н. Егорова**, *д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

**Научный редактор**

**Ю.А. Олюнин**, *д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Е.И. Алексеева**, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующая ревматологическим отделением ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва*

**Л.И. Алексеева**, *д.м.н., научный консультант лаборатории остеоартрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва*

**Б.С. Белов**, *д.м.н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

**Е.И. Бялик**, *д.м.н., травматолог-ортопед, врач высшей категории, ведущий научный сотрудник лаборатории ревмоортопедии и реабилитации ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

**В.Р. Городецкий**, *д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории редких ревматических заболеваний и болезни Шегрена ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

**А.И. Дубиков**, *д.м.н., профессор, заведующий ревматологическим отделением Городской клинической больницы №2 Владивостока, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист ревматолог Приморского края, Владивосток*

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

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

**Т.В. Коротаева,** *д.м.н., заведующая лабораторией спондилоартритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

**М.М. Костик**, *д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург*

**С.В. Лапин**, *к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Минздрава России, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург*

**Г.В. Лукина**, *д.м.н., руководитель отдела ревматологии ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва*

**А.П. Ребров**, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов*

**С.О. Салугина**, *д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

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

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

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

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

## ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

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

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

**Л. Гроппа**, *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой ревматологии Государственного университета медицины и фармакологии им. Н. Тестемицану, председатель Ассоциации ревматологов Республики Молдова, Кишинев, Молдова*

**Е. Кухарж**, *профессор, кафедра внутренних болезней и ревматологии Медицинского университета Силезии, Катовице, Польша*

**М. Матуччи-Церинич**, *профессор, Университет Флоренции, Флоренция, Италия*

**К. Селми**, *профессор, Университет Милана, Милан, Италия*

**Г. Тогизбаев**, *д.м.н, профессор, главный внештатный специалист по постдипломному образованию Министерства здравоохранения Республики Казахстан, председатель ОО «Казахская коллегия ревматологов», заведующий отделением терапии №2 (ревматологии) НИИ Кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан*

**Предпечатная подготовка**
ООО «ИМА-ПРЕСС»

**Адрес редакции:**
115093, Москва, Партийный пер., д. 1, корп. 58, оф. 45,

**Телефон:** (495) 926-78-14
e-mail: info@ima-press.net;
podpiska@ima-press.net

*При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна.*
*Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.*

*Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.*
ПИ № ФС 77-28 869 от 25 июля 2007 г.

**Современная ревматология. 2026;20(5):1-161**
Подписано в печать 16.10.2026
Отпечатано в типографии «БИпринт»

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» – 70678
https://www.pressa-rf.ru/cat/1/edition/f14098/

Электронная версия журнала — на сайте издательства ООО «ИМА-ПРЕСС»: **http://mrj.ima-press.net;**
в Научной электронной библиотеке: http://www.elibrary.ru

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

# MODERN RHEUMATOLOGY JOURNAL

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

The journal is included in the SCOPUS abstract database

2026;20(5)

## EDITOR-IN-CHIEF

**Professor A.M. Lila**, *MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology; Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*

## DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

**D.A. Sychev,** *MD, Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy", B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery; Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*

**Executive Secretary**

**O.N. Egorova**, *MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Thromboinflammation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

**Scientific Editor**

**Yu.A. Olyunin,** *MD, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Evolution of Rheumatoid Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

## EDITORIAL BOARD

**E.I. Alekseeva**, *MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Rheumatology, Research Center for Children's Health; Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, Faculty of Pediatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow*

**L.I. Alekseeva,** *MD, PhD, Scientific Consultant of the Laboratory of Osteoarthritis V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, professor, Department of Rheumatology, Therapeutic Faculty, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow*

**B.S. Belov,** *MD, PhD, Head of the Laboratory of Comorbid Infections and Vaccinal Prevention, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

**E.I. Byalik**, *MD, PhD, Traumatologist/Orthopedist, Higher-Category Physician, Leading Researcher, Laboratory for Orthopedic Rheumatology and Rehabilitation, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

**A.I. Dubikov**, *MD, PhD, Professor, Department of Rheumatology, Vladivostok City Clinical Hospital Two; Head of the Department of Internal Medicine, Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia; Principal Freelance Rheumatologist of the Primorsk Territory, Vladivostok*

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

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

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

**T.V. Korotaeva,** *MD, PhD, Head of the Laboratory of Spondyloarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

**M.M. Kostik**, *MD, PhD, Professor, Department of Hospital Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg*

**S.V. Lapin**, *MD, PhD, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, Ministry of Health of Russia; Acad. I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg*

**G.V. Lukina**, *MD, PhD, Head of the Department of Rheumatology A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow*

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

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

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

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

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

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

---

## FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

# СОДЕРЖАНИЕ


## ЛЕКЦИЯ

*Маслянский А.Л., Торгашина А.В.*
**Методы объективизации активности и повреждения при болезни Шегрена** ..... 7

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Волков А.В., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Стребкова Е.А., Савушкина Н.М., Хальметова А.Р., Лила А.М.*
**Ультразвуковая количественная оценка жира печени у пациентов с остеоартритом – связь с метаболическими нарушениями** ..... 14

*Лапкина Н.А., Баранов А.А., Колинько А.А., Абайтова Н.Е., Левшин Н.Ю., Коновалов К.М., Щербакова М.Л., Горджеладзе Х.Г., Насонов Е.Л.*
**Прогностическое значение исследования цитокинов для оценки эффективности терапии ингибиторами интерлейкина 6 и Янус-киназ при ревматоидном артрите** ..... 23

*Потекаев Н.Н., Лила А.М., Разнатовский К.И., Коротаева Т.В., Кохан М.М., Бакулев А.Л., Антонова Ю.В., Бугрова О.В., Виноградова И.Б., Владимирова И.С., Вылегжанина О.А., Гивировский С.Е., Гладковский Д.А., Дорошева С.В., Евдокимов В.В., Евстафьев С.В., Един А.С., Заславский Д.В., Зиганшин О.Р., Ковалева Ю.С., Корсакова Ю.Л., Зильберберг Н.В., Кошкин С.В., Лазарева С.Г., Летяева О.И., Микерина О.М., Молочкова Ю.В., Мосесова Н.С., Охлопков В.А., Патрушев А.В., Пелых Т.А., Перламутров Ю.Н., Пономаренко А.А., Потапова А.С., Сонин Д.Б., Фитилев С.Б., Халилов Б.В., Хмелевская О.А., Юновидова А.А., Ахтямова-Гивировская Н.Е., Агафонова А.А., Хамитов Р.А., Маркова О.А., Загоруйко Е.И.*
**Эффективность и профиль безопасности биоаналогичного препарата устекинумаб: данные фазы III клинического исследования** ..... 30

*Решетняк Т.М., Воркель Е.Н., Супрун М.Д.*
**Оценка эффективности и переносимости бенрализумаба при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом** ..... 41

*Гусева И.А., Болотбекова А.М., Чанышев М.Д., Койлубаева Г.М., Егорова О.Н., Хафизов К.Ф., Тарасова Г.М., Самаркина Е.Ю.*
**Таргетное секвенирование генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* у больных артериитом Такаясу в кыргызской популяции** ..... 47

*Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Девальд И.В., Лила А.М.*
**Дозозависимые механизмы действия метотрексата в клинической практике онколога и ревматолога** ..... 53

*Павлюченко Е.С., Махортова С.А., Трофимов Е.А., Мазуров В.И., Самигуллина Р.Р., Инамова О.В.*
**Лимфопролиферативные заболевания у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: данные регистра Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова** ..... 61

*Хван Ю.И., Торгашина А.В., Семенова Л.И., Глухова С.И.*
**Морфологическая оценка биоптатов малых слюнных желез у пациентов с болезнью Шегрена: собственные данные** ..... 68

*Каратеев Р.А., Кириллова И.Г., Шалыгина М.В., Диатроптов М.Е., Попкова Т.В.*
**Связь фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15) с клинико-иммунологическими показателями и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системной красной волчанкой** ..... 77

*Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Зоткин Е.Г.*
**Особенности фармакотерапии ревматоидного артрита, серопозитивного и серонегативного по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, в реальной клинической практике** ..... 86

*Паневин Т.С., Зоткин Е.Г., Лила А.М., Авдеева А.С., Глухова С.И.*
**Динамика уровня тестостерона у мужчин на фоне терапии ревматоидного артрита** ..... 94

*Шипхинеева А.Ю., Денисова О.А., Елисеева Л.В., Погонченкова Д.А., Чернявская Г.М.*
**Особенности заболеваемости системной склеродермией и ее клинических проявлений в Томской области** ..... 101

*Abdullah Salim Al-Karawi, Ali Saad Al-Budairi, Ali M. Atoom*
**Gut Microbiome as a Predictive Biomarker for DMARD and Biologic Therapy Response in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review** ..... 108

*Башкова И.Б., Микишанина Е.А., Иванова Э.В., Преображенская Е.В.*
**Маркеры воспаления в оценке качества предоперационной подготовки пациента с ревматоидным артритом к эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей** ..... 117

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

*Янец О.Е., Дяченко К.А.*
**Клинический случай лечения препаратом рисанкизумаб пациента с псориазом средней тяжести и псориатическим артритом** ..... 126

## ОБЗОРЫ

*Олюнин Ю.А., Белов Б.С., Зоткин Е.Г., Лила А.М.*
**Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы безопасности (по материалам EULAR 2025)** ..... 130

*Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лила А.М., Соловьев А.П.*
**Эволюция класса нестероидных противовоспалительных препаратов: от преодоления коморбидных рисков к новым граням терапевтического потенциала** ..... 139

*Каратеев А.Е.*
**Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической скелетно-мышечной боли: целесообразный подход или порочная практика?** ..... 146

## РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ

*Елисеев М.С.*
**Консенсус экспертов по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2025 г. Ключевые позиции и комментарии** ..... 154

## ИНФОРМАЦИЯ

**Итоги работы Генеральной ассамблеи Лиги евразийских ревматологов (LEAR) в рамках VIII Евразийского конгресса ревматологов, Ташкент, 25–26 сентября 2026 г.** ..... 160

# CONTENTS


## LECTURE

*Maslyansky A.L., Torgashina A.V.*
**Methods for objective assessment of activity and damage in Sjögren's disease** ..... 7

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

*Volkov A.V., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Strebkova E.A., Savushkina N.M., Khalmetova A.R., Lila A.M.*
**Ultrasound quantitative assessment of liver fat in patients with osteoarthritis: association with metabolic disorders** ..... 14

*Lapkina N.A., Baranov A.A., Kolinko A.A., Abaytova N.E., Levshin N.Yu., Konovalov K.M., Shcherbakova M.L., Gordzheladze Kh.G., Nasonov E.L.*
**Prognostic value of cytokine assessment for evaluating the efficacy of interleukin 6 and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis** ..... 23

*Potekaev N.N., Lila A.M., Raznatovsky K.I., Korotaeva T.V., Kokhan M.M., Bakulev A.L., Antonova Yu.V., Bugrova O.V., Vinogradova I.B., Vladimirova I.S., Vylegzhanina O.A., Givirovsky S.E., Gladkovsky D.A., Dorosheva S.V., Evdokimov V.V., Evstafyev S.V., Edin A.S., Zaslavsky D.V., Ziganshin O.R., Kovaleva Yu.S., Korsakova Yu.L., Zilberberg N.V., Koshkin S.V., Lazareva S.G., Letyaeva O.I., Mikerina O.M., Molochkova Yu.V., Mosesova N.S., Okhlopkov V.A., Patrushev A.V., Pelykh T.A., Perlamutrov Yu.N., Ponomarenko A.A., Potapova A.S., Sonin D.B., Fitilev S.B., Khalilov B.V., Khmelevskaya O.A., Yunovidova A.A., Akhtyamova-Givirovskaya N.E., Agafonova A.A., Khamitov R.A., Markova O.A., Zagoruiko E.I.*
**Efficacy and safety profile of an ustekinumab biosimilar: results of a phase III clinical trial** ..... 30

*Reshetnyak T.M., Vorkel E.N., Suprun M.D.*
**Assessment of the efficacy and tolerability of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis** ..... 41

*Guseva I.A., Bolotbekova A.M., Chanyshev M.D., Koilubaeva G.M., Egorova O.N., Khafizov K.F., Tarasova G.M., Samarkina E.Yu.*
**Targeted sequencing of *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, and *HLA-DQA1* genes in patients with Takayasu arteritis in the Kyrgyz population** ..... 47

*Gurieva O.D., Valiev T.T., Devald I.V., Lila A.M.*
**Dose-dependent mechanisms of action of methotrexate in the clinical practice of oncologists and rheumatologists** ..... 53

*Pavlyuchenko E.S., Makhortova S.A., Trofimov E.A., Mazurov V.I., Samigullina R.R., Inamova O.V.*
**Lymphoproliferative disorders in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: registry data from I.I. Mechnikov North-Western State Medical University** ..... 61

*Khvan Yu.I., Torgashina A.V., Semenova L.I., Glukhova S.I.*
**Morphological assessment of minor salivary gland biopsy specimens in patients with Sjögren's disease: own data** ..... 68

*Karateev R.A., Kirillova I.G., Shalygina M.V., Diatroptov M.E., Popkova T.V.*
**Association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) with clinical and immunological parameters and traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus** ..... 77

*Gordeev A.V., Matyanova E.V., Zotkin E.G.*
**Features of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis seropositive and seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in real-world clinical practice** ..... 86

*Panevin T.S., Zotkin E.G., Lila A.M., Avdeeva A.S., Glukhova S.I.*
**Changes in testosterone levels in men during rheumatoid arthritis therapy** ..... 94

*Shipkhineeva A.Yu., Denisova O.A., Eliseeva L.V., Pogonchenkova D.A., Chernyavskaya G.M.*
**Incidence and clinical manifestations of systemic sclerosis in the Tomsk Region** ..... 101

*Abdullah Salim Al-Karawi, Ali Saad Al-Budairi, Ali M. Atoom*
**Gut Microbiome as a Predictive Biomarker for DMARD and Biologic Therapy Response in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review** ..... 108

*Bashkova I.B., Mikishanina E.A., Ivanova E.V., Preobrazhenskaya E.V.*
**Inflammatory markers in assessing the quality of preoperative preparation of patients with rheumatoid arthritis for large-joint arthroplasty of the lower extremities** ..... 117

## CLINICAL OBSERVATIONS

*Ianets O.E., Dyachenko K.A.*
**A clinical case of risankizumab treatment in a patient with moderate psoriasis and psoriatic arthritis** ..... 126

## REVIEWS

*Olyunin Yu.A., Belov B.S., Zotkin E.G., Lila A.M.*
**Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: safety issues (based on EULAR 2025 materials)** ..... 130

*Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M., Solovyev A.P.*
**Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from overcoming comorbidity-related risks to new dimensions of therapeutic potential** ..... 139

*Karateev A.E.*
**Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chronic musculoskeletal pain: a reasonable approach or flawed practice?** ..... 146

## RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

*Eliseev M.S.*
**2025 Expert consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: key points and comments** ..... 154

## INFORMATION

**Results of work of of the General Assembly of the League of Eurasian Rheumatologists (LEAR), held as part of the VIII Eurasian Congress of Rheumatology, Tashkent, September 25–26, 2026** ..... 160

BY 4.0



ЛЕКЦИЯ/LECTURE

# Методы объективизации активности и повреждения при болезни Шегрена

**Маслянский А.Л.[1,2,3], Торгашина А.В.[2]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург*
*[1]Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9*

*Болезнь Шегрена (БШ) характеризуется выраженной клинической гетерогенностью и может проявляться как поражением экзокринных желез, так и широким спектром системных органных нарушений, что требует объективной и воспроизводимой оценки активности заболевания. В статье рассматриваются основные инструменты такой оценки, включая ESSDAI, clinESSDAI и ESSPRI. Отдельное внимание уделено индексам необратимого повреждения SSDI/SSDDI, которые позволяют оценивать накопленные органные изменения и отличать их от текущей воспалительной активности. Показано, что традиционные шкалы активности, несмотря на хорошую валидацию, имеют ограничения в клинических исследованиях из-за вариабельности проявлений болезни и выраженного эффекта плацебо. В связи с этим перспективными представляются композитные индексы ответа на терапию SSRI, STAR и CRESS, которые могут повысить точность оценки эффективности лечения.*

***Ключевые слова:*** *Болезнь Шегрена; индексы активности; ESSDAI; ESSPRI; SSRI; STAR; CRESS.*
***Контакты:*** *Анна Васильевна Торгашина;* ***anna.torgashina@gmail.com***
***Для цитирования:*** *Маслянский АЛ, Торгашина АВ. Методы объективизации активности и повреждения при болезни Шегрена. Современная ревматология. 2026;20(5):7–13 https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-7-13*

## *Methods for objective assessment of activity and damage in Sjögren's disease*

***Maslyansky A.L.[1,2,3], Torgashina A.V.[2]***

*[1]V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Saint Petersburg State University, Saint Petersburg*
*[1]2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia*

*Sjögren's disease (SjD) is characterized by marked clinical heterogeneity and may manifest as involvement of the exocrine glands as well as a wide spectrum of systemic organ abnormalities, which requires an objective and reproducible assessment of disease activity. The article discusses the main tools for such assessment, including ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), clinESSDAI (Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), and ESSPRI (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index). Particular attention is paid to the irreversible damage indices SSDI/SSDDI (Sjögren's Syndrome Damage Index/Sjögren's Syndrome Disease Damage Index), which make it possible to assess accumulated organ damage and distinguish it from current inflammatory activity. It is shown that traditional activity scales, despite good validation, have limitations in clinical trials because of the variability of disease manifestations and a pronounced placebo effect. In this regard, composite treatment response indices such as SSRI (Sjögren's Syndrome Responder Index), STAR (Sjögren's Tool for Assessing Response), and CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) appear promising and may improve the accuracy of treatment efficacy assessment.*

***Keywords:*** *Sjögren's disease; activity indices; ESSDAI; ESSPRI; SSRI; STAR; CRESS.*
***Contact:*** *Anna Vasilyevna Torgashina;* ***anna.torgashina@gmail.com***
***For citation:*** *Maslyansky AL, Torgashina AV. Methods for objective assessment of activity and damage in Sjögren's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):7–13 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-7-13*

Болезнь Шегрена (БШ), согласно современным представлениям, является частым диффузным заболеванием соединительной ткани (ДЗСТ), при котором иммунное воспаление и лимфопролиферативный процесс поражают преимущественно экзокринные железы (слезные, слюнные), что приводит к развитию выраженных ксерофтальмии и ксеростомии, существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Подобно другим ДЗСТ, БШ отличается широким спектром системных проявлений, включая органные поражения (интерстициальное поражение легких – ИПЛ, – гломерулонефрит, артрит), гематологические (цитопенические синдромы, криоглобулинемия), неврологические (периферическая/центральная невропатия) нарушения, поражение сосудов (васкулит), ассоциированные поражения желудоч-

**Таблица 1. Индекс активности системных проявлений болезни Шегрена EULAR (ESSDAI)**
**Table 1. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI)**

| Домен | Параметр оценки | Баллы |
|---|---|---|
| Конституциональный (исключая лихорадку инфекционного происхождения и преднамеренное уменьшение массы тела) | • Нет активности | 0 |
| | • Легкая/перемежающаяся лихорадка 37,5–38,5 °C, ночная потливость и/или потеря массы тела 5–10% | 3 |
| | • Лихорадка >38,5 °C, ночная потливость и/или потеря массы тела >10% | 6 |
| Лимфаденопатия/лимфома (исключая инфекционные причины) | • Отсутствие перечисленных далее изменений | 0 |
| | • Л/у ≥1 см в любой зоне или ≥2 см паховые, | 4 |
| | л/у ≥2 см в любой зоне или ≥3 см паховые и/или спленомегалия | 8 |
| | • Наличие в настоящий момент В-клеточного лимфопролиферативного заболевания | 12 |
| Поражение слюнных желез **(исключая инфекционные причины и слюнокаменную болезнь)** | • Отсутствие увеличения желез | 0 |
| | • Небольшое увеличение желез: околоушная ≤3 см, подчелюстная ≤2 см или слезная ≤1 см | 2 |
| | • Выраженное увеличение желез: околоушная >3 см, подчелюстная >2 см или слезная >1 см | 4 |
| Суставной (исключая остеоартрит) | • Отсутствие активного поражения суставов в настоящее время | 0 |
| | • Артралгии суставов кистей/стоп/лучезапястных/голеностопных, сопровождающиеся утренней скованностью (>30 мин) | 2 |
| | • Синовит 1–5 суставов из 28 | 4 |
| | • Синовит ≥6 суставов из 28 | 6 |
| Кожный | • Нет активности | 0 |
| | • Многоформная эритема | 3 |
| | • Ограниченный кожный васкулит/пурпура стоп и лодыжек или подострая кожная волчанка | 6 |
| | • Обширный кожный васкулит: уртикарная распространенная пурпура или язвы вследствие васкулита | 9 |
| Легочный **(исключая изменения, не связанные с данным заболеванием, например, курение)** за последние 12 мес | • Отсутствие поражения легких в настоящее время | 0 |
| | • Постоянный кашель, обусловленный поражением бронхов при отсутствии рентгенологических изменений или КТ-/рентгенологических признаков ИПЛ без одышки и при нормальной ФВД | 5 |
| | • Умеренно активное поражение легких (ИПЛ по данным МСКТ с одышкой при нагрузке – NYHA II), или нарушение ФВД по рестриктивному типу: 70%>DLCO≥40%, | 10 |
| | • или высокоактивное поражение легких: 80%>ФЖЕЛ>60% (ИПЛ по МСКТ с одышкой в покое – NYHA III–IV), или нарушение ФВД: DLCO <40% или ФЖЕЛ <60% | 15 |
| Почечный за последние 12 мес | • Отсутствие признаков активного поражения почек: протеинурия <0,5 г/сут, без гематурии, без лейкоцитурии, без ацидоза или с длительно стабильной протеинурией, обусловленной уже имеющимся повреждением | 0 |
| | • Наличие легкого активного поражения почек, ограниченного тубулярным ацидозом, без почечной недостаточности, или гломерулярного поражения с протеинурией (от 0,5 до 1 г/сут) и без гематурии или почечной недостаточности (СКФ ≥60 мл/мин) | 5 |
| | • Умеренно активное поражение почек, такое как тубулярный ацидоз с почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин), или гломерулярное поражение с протеинурией от 1 до 1,5 г/сут и без гематурии или почечной недостаточности (СКФ ≥60 мл/мин), или гистологические признаки экстрамембранозного гломерулонефрита либо значительного интерстициального лимфоидного инфильтрата | 10 |
| | • Выраженное активное поражение почек, такое как гломерулярное поражение с протеинурией >1,5 г/сут, или гематурия, или почечная недостаточность (СКФ <60 мл/мин), или гистологические признаки пролиферативного гломерулонефрита либо поражения почек, связанного с криоглобулинемией | 15 |
| Мышечный **(исключая стероидную миопатию и другие причины)** | • Отсутствие текущего активного поражения мышц | 0 |
| | • Легкий активный миозит, выявленный по данным ЭМГ, МРТ или биопсии, без мышечной слабости и с повышенным уровнем креатинкиназы (N≤ креатинкиназа ≤2N) | 6 |
| | • Умеренно активный миозит, подтвержденный данными ЭМГ, МРТ или биопсии, с мышечной слабостью (максимальный дефицит – 4/5) или повышенным уровнем креатинкиназы (2N) | 12 |
| | • Выраженный активный миозит, выявленный по данным ЭМГ, МРТ или биопсии, с мышечной слабостью (дефицит – ≤ 3/5) или повышенным уровнем креатинкиназы (>4N) | 18 |
| Периферическая нервная система (за последние 12 мес) | • Отсутствие текущего активного поражения периферической нервной системы | 0 |
| | • Легкое активное поражение периферической нервной системы, такое как чистая сенсорная аксональная полиневропатия, выявленная при исследовании нервной проводимости, или невралгия тройничного нерва (V). Доказанная невропатия тонких волокон | 5 |
| | • Умеренно активное поражение периферической нервной системы, выявленное по данным исследования нервной проводимости, такое как аксональная сенсомоторная невропатия с максимальным двигательным дефицитом 4/5, чистая сенсорная невропатия при наличии криоглобулинемического васкулита, ганглионопатия с симптомами, ограниченными легкой/умеренной атаксией, воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с легким | 10 |

*Продолжение табл. 1*

| Домен | Параметр оценки | Баллы |
|---|---|---|
| | функциональным нарушением (максимальный двигательным дефицит – 4/5 или легкая атаксия) или поражение черепных нервов периферического происхождения (кроме невралгии тройничного нерва)<br>• Выраженное активное поражение периферической нервной системы, выявленное по данным исследования нервной проводимости, такое как аксональная сенсомоторная невропатия с двигательным дефицитом ≤3/5, поражение периферических нервов вследствие васкулита (множественный мононеврит и др.), выраженная атаксия вследствие ганглионопатии, воспалительная демиелинизирующая полиневропатия с тяжелыми функциональными нарушениями: двигательным дефицитом ≤3/5 или выраженной атаксией | 15 |
| ЦНС<br>(за последние 12 мес) | • Отсутствие текущего активного поражения ЦНС<br>• Умеренно активные признаки поражения ЦНС, такие как поражение черепных нервов центрального происхождения, неврит зрительного нерва или синдром, подобный рассеянному склерозу, с симптомами, ограниченными чистым сенсорным нарушением или доказанным когнитивным дефицитом<br>• Выраженные активные признаки поражения ЦНС, такие как церебральный васкулит с цереброваскулярным событием или транзиторной ишемической атакой, судорожные приступы, поперечный миелит, лимфоцитарный менингит, синдром, подобный рассеянному склерозу, с двигательным дефицитом | 0<br>10<br>15 |
| Гематологический<br>(исключая другой генез: дефицит витамина $B_{12}$/железа/лекарственно-индуцированный и т. д.) | • Отсутствие аутоиммунной цитопении<br>• Нейтрофилы 1000–1500/мм$^3$, и/или гемоглобин 10–12 г/дл, и/или тромбоциты 100–150 тыс/мм$^3$, и/или лимфоциты 500–1000/мм$^3$<br>• Нейтрофилы 500–1000/мм$^3$, и/или гемоглобин 8–10 г/дл, и/или тромбоциты 50–100 тыс/мм$^3$, и/или лимфоциты ≤500/мм$^3$<br>• Нейтрофилы <500/мм$^3$, и/или гемоглобин <8 г/дл, и/или тромбоциты <50 тыс/мм$^3$ | 0<br>2<br>4<br>6 |
| Биологический<br>(иммунологический) | • Отсутствие любого из следующих биологических признаков<br>• Клональный компонент, и/или гипокомплементемия (низкий уровень C4 или C3 или CH50), и/или гипергаммаглобулинемия или высокий уровень IgG (16–20 г/л)<br>• Наличие криоглобулинемии, и/или гипергаммаглобулинемии или высокого уровня IgG >20 г/л, и/или недавно возникшей гипогаммаглобулинемии или недавнего снижения уровня IgG (<5 г/л) | 0<br>1<br>2 |

**Примечание.** Л/у – лимфатические узлы; КТ – компьютерная томография; ФВД – функция внешнего дыхания; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; NYHA (New York Heart Association; указан функциональный класс по классификации сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциации); DLCO – диффузионная способность легких по оксиду углерода; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЭМГ – электромиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ЦНС – центральная нервная система.

но-кишечного тракта – ЖКТ (первичный билиарный холангит) и лимфопролиферативные синдромы с риском развития неходжкинских лимфом.

БШ характеризуется высокой степенью гетерогенности клинических проявлений, что объясняется существованием различных клинико-иммунологических субтипов заболевания. Оценка спектра и тяжести клинических проявлений у конкретного пациента требует выделения доменов поражения, которые могут включать гландулярный (железистый), конституциональный (усталость, лихорадка), скелетно-мышечный, кожный, легочный, почечный и др., что определяет гетерогенность заболевания и подчеркивает необходимость комплексной оценки [1]. Соответственно, необходимы валидированные инструменты количественной оценки активности заболевания.

В настоящее время набор доступных для клинического применения у больных БШ инструментов включает индексы активности – индекс активности системных проявлений болезни Шегрена EULAR (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, ESSDAI) / клинический ESSDAI (Clinical EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index, clinESSDAI), индекс симптомов болезни Шегрена EULAR, оцениваемых пациентом (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI), а также индексы для оценки ответа на терапию при синдроме Шегрена (Sjögren's Syndrome Responder Index, SSRI; Sjögren's Tool for Assessing Response, STAR и Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome, CRESS). Для характеристики связанного с заболеванием необратимого повреждения органов-мишеней предложены индексы повреждения – индекс повреждения при синдроме Шегрена (Sjögren's Syndrome Damage Index, SSDI) и индекс повреждения при болезни Шегрена (Sjögren's Syndrome Disease Damage Index, SSDDI). Их практическое использование создает предпосылки для оптимизации терапевтической тактики, повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с БШ. Ниже каждый из представленных индексов рассмотрен более подробно.

### Индексы активности заболевания

***ESSDAI, классический и укороченный варианты***, был разработан в 2009 г. группой EULAR в многоцентровой когорте из 92 пациентов с БШ (первичный синдром Шегрена) и включал 12-доменный инструмент с градацией доменов по степени активности и их весом от 0 до 18 баллов (максимальный счет – 123) [2]. Каждый домен оценивает только текущую активность (исключая инфекции, остеоартрит, необратимые повреждения) по детальным критериям. В табл. 1 представлены все домены данного многокомпонентного индекса.

Степень активности по индексу ESSDAI считается низкой при суммарном счете 1–4, умеренной при 5–13 и высокой

**Таблица 2. Индекс повреждения при болезни Шегрена (SSDDI)**
**Table 2. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index (SSDDI)**

| Поражение | Определение | Оценка, баллы |
|---|---|---|
| **Поражение полости рта или слюнных желез** | | |
| Снижение саливации | Саливация <1,5 мл/15 мин | 1 |
| Адентия | Полная или почти полная | 1 |
| **Поражение глаз** | | |
| Снижение слезоотделения | Тест Ширмера I <5 мм/5 мин | 1 |
| Структурные нарушения | Язвы роговицы, катаракта, хронический блефарит | 1 |
| **Поражение нервной системы** | | |
| Поражение ЦНС | Хроническое поражение ЦНС в стабильном состоянии | 2 |
| Периферическая полиневропатия | Хроническая полиневропатия, поражение автономной нервной системы | 1 |
| **Поражение легких**<br>Легочный фиброз<br>Интерстициальный фиброз<br>Значительные необратимые функциональные повреждения | Любой вариант из перечисленных | 2 |
| **Поражение почек** | Любой вариант из перечисленных | 2 |
| Повышение уровня сывороточного креатинина или снижение СКФ | Длительно сохраняющиеся стабильные изменения | |
| Канальцевый ацидоз | Ph мочи >6, бикарбонат сыворотки <15 ммоль/л в двух тестах | |
| Нефрокальциноз | Подтвержденный инструментальным методом | |
| **Лимфопролиферативные заболевания**<br>В-клеточная лимфома<br>Множественная миелома<br>Макроглобулинемия | Любой вариант из перечисленных, клинически и гистологически подтвержденный | 5 |

**Таблица 3. Индекс повреждения при болезни Шегрена (SSDI)**
**Table 3. Sjögren's Syndrome Damage Index (SSDI)**

| Поражение органов и систем | Оценка, баллы |
|---|---|
| **Поражение глаз**<br>Рубцовые изменения роговицы, снижение показателей теста Ширмера, хирургические вмешательства на слезных путях, катаракта, изменения сетчатки, хронический блефарит | 1 |
| **Поражение полости рта**<br>Кариес или потеря зубов, припухание слюнных желез, саливация 0 мл/15 мин, инфекции полости рта, хирургические вмешательства на слюнных железах, поражение десен, дисфония, язвенный стоматит | 1 |
| **Неврологические нарушения**<br>Неврит периферических или черепно-мозговых нервов, когнитивные нарушения и другие варианты поражения ЦНС | 1 |
| **Почечные нарушения**<br>Нефрокальциноз, почечно-канальцевый ацидоз, СКФ <50%, протеинурия >3 г, хронический цистит | 1 |
| **Легочные проявления**<br>Легочный фиброз, легочная гипертензия, инфаркт легкого | 1 |
| **Кардиоваскулярные нарушения**<br>Кардиомиопатия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, поражение клапанного аппарата, перикардит, инфаркт миокарда | 1 |
| **Гастроинтестинальные поражения**<br>Хронический панкреатит, целиакия, склерозирующий холангит, хронический аутоиммунный гепатит, хирургические вмешательства на верней части ЖКТ | 1 |
| **Скелетно-мышечные нарушения**<br>Эрозивная артропатия, остеоартрит, остеопороз, аваскулярный некроз, язвы на коже | 1 |
| **Эндокринологические поражения**<br>Гипо-/гипертиреоз, перниционзная анемия, сахарный диабет | 1 |
| **Опухолевые заболевания**<br>Парапротеинемия, любые ЗНО, макроглобулинемия, криоглобулинемия, лимфома | 1 |

**Примечание.** ЗНО – злокачественные новообразования.

**Таблица 4. Состав и расчет индексов CRESS и STAR (адаптировано из [15])**
**Table 4. Components and calculation of the CRESS and STAR indices (adapted from [15])**

| Домен | Определение ответа | STAR, баллы | CRESS, баллы |
|---|---|---|---|
| Системная активность (STAR) | Снижение ClinESSDAI ≥3 | 3 | |
| Системная активность (CRESS) | Значение ClinESSDAI <5 | | 3 |
| Параметры, оцениваемые самим пациентом | Снижение ESSPRI ≥1 пункт или ≥15% | 3 | 1 |
| Функция слезных желез (среднее по обоим глазам)<br>, | Тест Ширмера I: при патологическом исходном значении увеличение ≥5 мм от исходного уровня,<br>*или*<br>окрашивание роговицы/конъюнктивы:<br>при патологическом исходном значении снижение ≥2 пункта от исходного уровня,<br>*или*<br>при нормальных показателях на исходном уровне отсутствие перехода к патологическим значениям | 1 | 1 |
| Функция слюнных желез | Нестимулированная сиалометрия:<br>если исходное значение >0 – увеличение ≥25% от исходного уровня;<br>если исходное значение = 0 – любое увеличение секреции слюны<br>*или*<br>УЗИ слюнных желез: снижение ≥25% суммарного показателя по шкале Hocevar | 1 | 1 |
| Биологические показатели | Снижение уровня IgG ≥10%<br>*или*<br>снижение концентрации РФ ≥25%<br>(суммарный РФ или РФ IgM, Ед/мл) | 1 | 1 |
| Определение ответа на терапию | | ≥5 | ≥3 |

при ≥14 баллах. При вычислении итогового значения ESSDAI учитываются только активные системные проявления БШ за последние 30 дней; в оценку не включают сухость, признаки необратимого органного повреждения и стабильные изменения, сохраняющиеся не менее 12 мес, минимальное клинически значимое изменение соответствует снижению суммарного ESSDAI как минимум на 3 балла. ESSDAI был использован в качестве первичной или ключевая конечной точки в крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), например в исследовании TRACTISS (ритуксимаб, РТМ vs плацебо), но его динамика часто не достигала статистической значимости, возможно, из-за высокого эффекта в группе плацебо и вариабельности самого индекса [3].

***ClinESSDAI 2016, короткая клиническая версия,*** разработан для исключения биологического домена (11 клинических доменов, максимум 110 баллов) с минимизацией влияния лабораторных артефактов. Это позволяет сосредоточиться на объективных клинических проявлениях, таких как поражение органов, что крайне важно для оценки эффективности терапии в РКИ. ClinESSDAI рекомендуется применять в качестве первичной или вторичной конечной точки в клинических исследованиях генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при БШ, когда требуется исключить влияние иммуносупрессивной терапии на лабораторные маркеры [4]. Значение данного индекса <5 соответствует низкой, 5–13 – умеренной и >14 – высокой активности. В проспективных когортах (например, ASSESS) показано, что ClinESSDAI лучше коррелирует с прогнозом (прогрессирование поражений органов) по сравнению с полным ESSDAI (отношение рисков – 1,8 vs 1,4). Преимущества использования в клинических исследованиях индекса ClinESSDAI: упрощение подсчета баллов (сокращение времени оценки на 20–30%) [5].

***ESSPRI*** предложен в 2010 г. EULAR и представляет собой субъективную оценку основных клинических проявлений БШ непосредственно самим пациентом за последние 2 нед. Валидация этого индекса в 2015 г. (n=395) подтвердила его превосходство над другими пациент-ориентированными индексами [6]. ESSPRI включает среднее значение трех показателей – сухости, усталости и боли (в суставах или в мышцах конечностей), которые оцениваются по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–10 см). Необходимо отметить низкую корреляцию с индексом ESSDAI, что требует параллельного использования системных и симптоматических индексов [7, 8].

***MCII (Minimal Clinically Important Improvement – Минимальное клинически значимое улучшение) для ESSDAI и ESSPRI.*** Для ESSDAI минимальным клинически значимым улучшением является снижение на ≥3 балла, соответствующее переходу в низкую активность (ESSDAI <5). Для индекса ESSPRI значимым считается снижение на ≥1 балл или ≥15% от исходного значения. Несмотря на валидацию, в ряде крупных исследований (TEARS, TRACTISS и ETAP) ESSDAI/ESSPRI не продемонстрировали статистически значимых различий между группой активной терапии и плацебо. Возможно, это обусловлено высокой вариабельностью, гетерогенностью БШ и значительным эффектом плацебо (40–60% ответивших на терапию в группе плацебо), которые привели к «негативным» результатам, несмотря на потенциальную эффективность исследуемых препаратов [9].

**Индексы повреждения**

При аутоиммунных заболеваниях повреждение относится к необратимым последствиям для органов, возникающим в результате предшествующей активности заболевания, сопутствующих заболеваний или токсичности лечения. Обычно попытки выявить повреждение не обязательно направлены на определение точной причины, поскольку в ряде случаев это невозможно.

Следует отметить, что на сегодняшний день нет подтвержденного определения необратимого повреждения органов при синдроме Шегрена.

Повреждение при БШ оценивают с помощью двух индексов: 1) SSDDI, разработанного в 2007 г. в Италии, и 2) SSDI, созданного в тот же период в Великобритании [10]. SSDDI проще и содержит 8 пунктов, тогда как SSDI более объемный. Данные индексы редко использовались в клинических исследованиях, поскольку большинство работ были сосредоточены на острой активности, а не на повреждении. Индексы повреждения суммируют накопленные необратимые изменения (продолжительностью ≥6 мес), не связанные с текущей активностью; включают органоспецифические домены с бинарной (присутствует/отсутствует) оценкой.

***SSDDI*** применялся в британских исследованиях для ***прогнозирования развития лимфомы*** (повреждения >3 баллов соответствовали высокому риску) [11]. В табл. 2 представлены показатели, которые используются для вычисления SSDDI.

***SSDI*** расширен до 10 доменов (добавлена онкология/лимфома; табл. 3). При использовании индекса выявлена следующая частота повреждений: глазные 35–50%, легочные 20%, лимфома 5–10%, ЦНС 5–15%. (При этом исследователи отмечают высокий риск недооценки вклада повреждения, патогенетически обусловленного вторичным васкулитом). SSDI ***использован в популяционных исследованиях и лонгитюдных когортах для определения корреляции со смертностью*** **[12]**.

**Индексы ответа на терапию**

Поиск валидированных критериев ответа на терапию при БШ остается одной из ключевых задач не только клинических исследований, но и реальной практики последних лет. Несмотря на широкое применение рассмотренных выше шкал активности заболевания (ESSDAI, ESSPRI), их использование как самостоятельных конечных точек оказалось ограничено из-за гетерогенности заболевания, различий в системных поражениях и слабой чувствительности к изменениям. С учетом этих ограничений были разработаны индексы ответа, такие как SSRI, STAR и CRESS, объединяющие клинические и лабораторные критерии. Каждый из них отражает эволюцию подходов к оценке эффективности терапии: от эмпирических метрик к валидированным инструментам, пригодным для использования в современных РКИ.

***SSRI*** был предложен в 2015 г. как первый индекс, основанный на анализе объединенных данных более 300 пациентов из ранних РКИ. Целью его разработки было выявить минимальный набор клинических параметров, чувствительных к терапевтическому эффекту у пациентов с БШ. SSRI – бинарный показатель (ответили/не ответили на терапию), определяемый при условии улучшения как минимум на 30% по 2 из 5 параметров: утомляемость по ВАШ, сухость по ВАШ, нестимулированное слюноотделение, СОЭ и интенсивность боли по ВАШ [1].

***STAR*** создан в 2022 г. по результатам консенсуса Delphi (78 ревматологов и 20 пациентов на основе 9 РКИ). Данный индекс включает 5 доменов: снижение ClinESSDAI ≥3, ESSPRI ≥1, улучшение функционального состояния слезных/слюнных желез, положительная динамика биомаркеров активности. Предварительная валидация индекса показала высокую чувствительность в фазе III NECESSITY, рассматривается как первичная конечная точка в последующих клинических исследованиях [13].

***CRESS,*** показатель значимых конечных точек при синдроме Шегрена, был разработан в 2024 г. Концепция CRESS заключается в оценке улучшения как минимум по 3 из 5 компонентов: ClinESSDAI <5, снижение ESSPRI ≥1 или ≥15%, улучшение функции слезных желез (тест Ширмера ≥5 мм или OSS ≤2 у пациентов с исходно патологическими значениями, стабилизация или отсутствие ухудшения при исходно нормальных значениях), улучшение функции слюнных желез по данным сиалометрии/УЗИ ≥25%, улучшение серологических показателей (ревматоидный фактор, РФ ≥25%, IgG ≥10%). Показатель CRESS был создан на основе данных РКИ абатацепта – АБЦ (ASAP III) и валидирован post hoc в 3 независимых РКИ при БШ: TRACTISS (РТМ), многоцентровом РКИ АБЦ и ETAP (тоцилизумаб, ТЦЗ). В этих работах доля CRESS-респондентов составила 60% vs 18% ($p<0,0001$) для АБЦ в ASAP III; 49% vs 30% ($p\approx0,026$) для РТМ в TRACTISS; 45% vs 32% ($p\approx0,067$) для международного исследования АБЦ и 18% vs 24% ($p\approx0,48$) для ТЦЗ в ETAP [14]. В табл. 4 представлены состав и расчет индексов CRESS и STAR.

Таким образом, стандартизированные индексы оценки активности (ESSDAI/clinESSDAI, ESSPRI), повреждения (SSDI/SSDDI) и ответа на терапию (SSRI, STAR, CRESS) обеспечивают объективный мониторинг пациентов с БШ и, возможно, в ближайшем будущем лягут в основу реализации стратегии Treat-to-Target в условиях расширяющегося арсенала ГИБП. Несмотря на ограничения традиционных инструментов (высокая вариабельность, эффект плацебо), индексы ответа CRESS/STAR демонстрируют превосходную дискриминационную способность, реклассифицируя ранее «негативные» клинические исследования и выявляя клинически значимые эффекты РТМ и АБЦ. Дальнейшее совершенствование индексов (валидация в проспективных клинических исследованиях и цифровизация) позволит персонализировать терапию, снижая накопление повреждений и улучшая прогноз у пациентов с БШ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bowman SJ, Sutcliffe N, Lanyon P, et al. Primary Sjögren's syndrome (pSS) activity and damage indices. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(4):565-570.
2. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
3. Brown S, Bowman SJ, Eaton C, et al. The TRACTISS protocol: a randomised double blind placebo controlled clinical trial of anti-B-cell therapy in patients with primary Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Jan 17:15:21. doi: 10.1186/1471-2474-15-21.
4. Seror R, Meiners P, Baron G, et al. Development of the ClinESSDAI: a clinical score

without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11): 1945-1950. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208504.
5. Seror R, Ravaud P, Mariette X. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Oct;55(10):1906-10. doi: 10.1093/rheumatology/kew224.
6. Seror R, Bootsma H, Saraux A, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5): 859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204615.
7. Seror R, Bowman SJ, Baron G, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI): a prospective multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Oct;74(10):1842-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205012.
8. Seror R, Baron G, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI): development of a consensus patient index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jun;70(6):968-72. doi: 10.1136/ard.2010.143743.
9. Das L, Vitale A, Bombardieri S, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):e8. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206681.
10. Bowman SJ, Booth J, Ryan S, et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec 15;57(8):1572-4. doi: 10.1002/art.23096.
11. Vitali C, Palombi G, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome disease damage index and disease activity index. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2223-31. doi: 10.1002/art.22658.
12. Barry RJ, Sutcliffe N, Isenberg DA, et al. The Sjögren's Syndrome Damage Index – a damage index for use in clinical trials and observational studies in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Aug; 47(8):1193-8. doi: 10.1093/rheumatology/ken164.
13. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Development and preliminary validation of the Sjögren's Tool for Assessing Response (STAR): a consensual composite score for assessing treatment effect in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7): 979-989. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-222054.
14. Brito-Zeryn P, Retamozo S, Li X, et al. Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS): development and validation of a novel outcome measure. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 May 3;63(6): 1616-1623. doi: 10.1093/rheumatology/kead445.
15. Portier E, Beydon M, Bowman SJ, Seror R. Activity and damage indices for Sjögren's disease. *J Clin Med.* 2026 Feb 13;15(4):1478. doi: 10.3390/jcm15041478.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.05.2026/30.08.2026/04.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflictof Interest Statement**

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

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

Маслянский А.Л. https://orcid.org/0000-0003-2427-4148
Торгашина А.В. https://orcid.org/0000-0001-8099-2107

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Ультразвуковая количественная оценка жира печени у пациентов с остеоартритом – связь с метаболическими нарушениями

**Волков А.В.[1], Таскина Е.А.[1], Кашеварова Н.Г.[1], Стребкова Е.А.[1], Савушкина Н.М.[1], Хальметова А.Р.[1], Лила А.М.[1,2]**

*[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;*
*[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва*

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

*Имеется множество доказательств связи остеоартрита (ОА) с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (МАЖБП). Для диагностики стеатоза при МАЖБП активно внедряется УЗИ с применением новых технологий.*

***Цель** исследования – провести количественную оценку жира печени с использованием параметра затухания (ПЗ) и гепаторенального индекса (ГРИ) и определить связь ее результатов с метаболическими нарушениями при ОА.*

***Материал и методы.** В исследование включено 164 пациентки с достоверным ОА I–III стадии, с медианой возраста 60 [50; 65] лет, которым, помимо общепринятого обследования, проведена ультразвуковая количественная оценка жира печени на аппарате Philips EPIQ Elite (Philips Healthcare, Bothell, WA).*

***Результаты и обсуждение.** У 18 больных имелся сахарный диабет (СД) 2-го типа, у 83 – метаболический синдром (МС), у 63 критерии СД и МС отсутствовали. Группы различались по возрасту, индексу массы тела, окружности талии (ОТ), наличию артериальной гипертензии, уровню мочевой кислоты и показателям углеводного и липидного обмена, почечная функция у большинства пациенток не была нарушена. Выраженные рентгенологические изменения (III стадия ОА Kellgren–Lawrence) чаще встречались у больных с ОА и СД, I стадия ОА диагностирована у 50% пациенток без МС и СД. ПЗ более тесно ассоциировался с МС и его компонентами (ОТ, уровень триглицеридов и СРБ >2 мг/дл), чем с ГРИ. Обнаружена связь с уровнем аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и отношением аланинаминотрансфераза/АСТ. В 16 (9,8%) наблюдениях имелась гиперферментемия, которая коррелировала с выраженностью метаболических нарушений и более высоким ПЗ.*

***Заключение.** Установлена связь ультразвуковых количественных параметров жира печени с компонентами МС, изменением уровня печеночных ферментов и стадией ОА. Ультразвуковой ПЗ как статистически более значимый может быть использован в качестве дополнительного оценочного критерия метаболических нарушений при ОА.*

***Ключевые слова:** остеоартрит; ультразвуковой параметр затухания; гепаторенальный индекс.*
***Контакты:** Елена Александровна Таскина; **braell@mail.ru***
***Для цитирования:** Волков АВ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Стребкова ЕА, Савушкина НМ, Хальметова АР, Лила АМ. Ультразвуковая количественная оценка жира печени у пациентов с остеоартритом – связь с метаболическими нарушениями. Современная ревматология. 2026;20(5):14–22. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-14-22*

# *Ultrasound quantitative assessment of liver fat in patients with osteoarthritis: association with metabolic disorders*

***Volkov A.V.[1], Taskina E.A.[1], Kashevarova N.G.[1], Strebkova E.A.[1], Savushkina N.M.[1], Khalmetova A.R.[1], Lila A.M.[1,2]***

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

*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*

*There is substantial evidence of an association between osteoarthritis (OA) and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Ultrasound using new technologies is being increasingly introduced for the diagnosis of steatosis in MASLD.*

***Objective:** to perform a quantitative assessment of liver fat using the attenuation parameter (AP) and hepatorenal index (HRI) and to determine the association of the results with metabolic disorders in OA.*

***Material and methods.** The study included 164 female patients with definite grade I–III OA, with a median age of 60 [50; 65] years, who, in addition to standard examination, underwent ultrasound quantitative assessment of liver fat using a Philips EPIQ Elite system (Philips Healthcare, Bothell, WA).*

***Results and discussion.** Eighteen patients had type 2 diabetes mellitus (DM), 83 had metabolic syndrome (MetS), and 63 met neither DM nor MetS criteria. The groups differed in age, body mass index, waist circumference (WC), presence of arterial hypertension, uric acid level, and pa-*

*rameters of carbohydrate and lipid metabolism; renal function was preserved in most patients. Pronounced radiographic changes (Kellgren–Lawrence grade III OA) were more common in patients with OA and DM, whereas grade I OA was diagnosed in 50% of patients without MetS or DM. AP was more closely associated with MetS and its components (WC, triglyceride level, and CRP >2 mg/dL) than HRI. Associations were also found with aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, and the alanine aminotransferase/AST ratio. Hyperenzymemia was present in 16 cases (9.8%) and correlated with the severity of metabolic disorders and higher AP values.*

***Conclusion.*** *An association was established between ultrasound quantitative liver fat parameters and MetS components, changes in liver enzyme levels, and OA grade. Ultrasound AP, which showed greater statistical significance, may be used as an additional assessment criterion for metabolic disorders in OA.*

***Keywords:*** *osteoarthritis; ultrasound attenuation parameter; hepatorenal index.*

***Contact:*** *Elena Aleksandrovna Taskina;* ***braell@mail.ru***

***For citation:*** *Volkov AV, Taskina EA, Kashevarova NG, Strebkova EA, Savushkina NM, Khalmetova AR, Lila AM. Ultrasound quantitative assessment of liver fat in patients with osteoarthritis: association with metabolic disorders. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):14–22 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-14-22*

Остеоартрит (ОА) – одна из универсальных причин хронической боли и инвалидности [1, 2]. Согласно исследованию «Глобальное бремя болезней», около 607 млн человек (95% доверительный интервал, ДИ 538–671) во всем мире страдают ОА [3]. Этиология заболевания остается недостаточно изученной, помимо старения и избыточной массы тела, роль которых в развитии ОА хорошо известна, значимым фактором его патогенеза является системная метаболическая дисфункция, сопровождающаяся развитием инсулинорезистентности и дислипидемии [4–8]. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) – типичное проявление этой системной метаболической дисрегуляции [9]. Определяемая стеатозом печени, сочетающимся с метаболическими нарушениями, МАЖБП является не просто специфическим для печени расстройством, но и маркером всеобъемлющего метаболического нарушения [9]. Имеются данные о связи МАЖБП с высоким риском различных внепеченочных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и хроническую болезнь почек (ХБП) [10, 11].

Обсуждается связь МАЖБП с повышенным риском развития и/или прогрессирования ОА. Так, в корейском национальном исследовании выявлено увеличение в 1,48 раза вероятности рентгенологического ОА у лиц старше 50 лет, имеющих МАЖБП [12]. В США анализ базы Национального исследования здоровья и питания после многофакторной корректировки показал, что МАЖБП ассоциирована с возрастанием в 1,72 раза риска ОА, о котором больной сообщает самостоятельно [13]. Дополнительная оценка этих же материалов выявила положительную корреляцию стеатоза печени и ОА [14]. В совокупности эти результаты указывают на устойчивую связь данных заболеваний в поперечных исследованиях в различных популяциях и с различными диагностическими критериями. В Великобритании проспективное когортное наблюдение около 300 тыс. участников в течение почти 14 лет также показало, что МАЖБП независимо связана с высоким риском развития ОА коленного сустава [15].

Существующие методы количественной оценки жира печени имеют ограничения. Чрескожная биопсия с гистологическим исследованием, которая в настоящее время считается эталонным методом, инвазивна и сопряжена с потенциальными осложнениями [16]. Магнитно-резонансная спектроскопия достаточно информативна, но не пригодна для рутинного использования, учитывая большое количество пациентов [17]. Компьютерная томография позволяет оценивать жир, но доза облучения сдерживает ее применение [18]. Традиционное ультразвуковое (УЗ) исследование (УЗИ) в режиме серой шкалы (СШ) является широко используемым методом визуализации благодаря доступности и низкой стоимости. Наличие жира в печени придает ей гладкий, гиперэхогенный вид, особенно по сравнению с эхогенностью почки. Жир усиливает затухание сигнала, снижая проникновение ультразвука и визуализацию более глубоких структур. Хотя УЗИ широко доступно, зависимость от оператора и низкая скрининговая эффективность ограничивают его применение. Для преодоления недостатков традиционного УЗИ было разработано несколько количественных методов, в том числе гепаторенальный индекс (ГРИ) – отношение УЗ-сигналов печени и правой почки в режиме СШ. Для точности правая почка должна быть нормальной, минимальный нефросклероз или кисты могут исказить результат. Этот непрямой и относительный показатель в настоящее время используется как скрининговый и не рекомендуется для количественной оценки стеатоза.

Последние достижения УЗ-стеатометрии способствовали разработке методов, преодолевающих субъективность. Вычисление затухания на основе необработанных радиочастотных данных позволяет проводить количественную оценку, а также повышает воспроизводимость результатов [19]. Самым старым и распространенным подходом к количественной оценке стеатоза, основанным на ослаблении сигнала, является контролируемый параметр ослабления (ФиброСкан), определяемый при транзиентной эластографии. Более современные методики, в частности количественная оценка жира печени (LFQ; Philips), используют различные алгоритмы обработки радиочастотных сигналов для количественной оценки потери энергии, обеспечивая воспроизводимые значения параметра затухания (ПЗ), выраженные в дБ/см/МГц или дБ/м, в зависимости от системы. Исследования по валидации продемонстрировали сильную связь между параметрами ослабления сигнала, определяемыми с помощью ультразвука, и содержанием жира по данным магнитно-резонансной спектроскопии, а также гистологической оценки содержания жира [20, 21].

**Цель** исследования – количественная оценка жира печени с использованием УЗ ПЗ и ГРИ и определение ее связи с метаболическими нарушениями при ОА.

**Материал и методы.** В исследование включено 164 амбулаторные пациентки, соответствовавшие *критериям включения*: женский пол; первичный ОА коленных суставов по критериям ACR (American College of Rheumatology) [22]; возраст от 40 до 75 лет; подписавшие информированное согласие. *Критериями невключения* были: наличие указания на умеренное и более значительное употребление алкоголя; любые хронические заболевания печени (вирусные, холестатические и аутоиммунные) или применение гепатотоксичных препаратов, при этом прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) не являлся препятствием для включения в исследование; отказ от участия в исследовании. Больные были обследованы в соответствии с текущими рекомендациями [23], общая характеристика представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Общая характеристика больных (n=164)**
**Table 1. General characteristics of patients (n=164)**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 60 [50; 65] |
| ИМТ, кг/м$^2$, Me [25-й; 75-й перцентили] | 30 [26; 35] |
| АГ, % | 58 |
| Преддиабет, % | 41 |
| СД, % | 11 |
| ХБП, % | 2,5 |
| Эластография сдвиговой волной, кПа, Me [25-й; 75-й перцентили]:<br>точечная<br>двухмерная | <br>3,8 [3,48; 4,27]<br>4,47 [4,02; 4,95] |
| ПЗ, дБ/см/МГц, [25-й; 75-й перцентили] | 0,5 [0,45; 0,57] |
| ГРИ, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1,66 [1,26; 2,24] |
| Рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence, Me [25-й; 75-й перцентили] | 2 [1; 2] |

Артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ХБП диагностировались согласно клиническим рекомендациям. Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, инсульт или наличие хронической сердечной недостаточности.

Мы использовали новые отечественные критерии МС [24], согласно которым больные были разделены на группы с МС или без него, пациентки с СД рассматривались отдельно.

УЗИ проводилось на аппарате Philips EPIQ Elite, использовался датчик C5-1 (Philips Healthcare, Bothell, WA). УЗИ выполнялось одним исследователем, в утренние часы, натощак, по единому стандарту в положении лежа на спине с заведенной за голову правой рукой. Датчик размещался в межреберном промежутке, поиск наилучшего акустического окна осуществлялся в условиях свободных дыхательных движений, по срединно-ключичной, передней и средней подмышечным линиям. Измерения проводились при задержке дыхания на 5–8 с в середине вдоха. Область интереса располагалась как минимум на 2 см ниже капсулы Глиссона, в участке паренхимы, свободной от крупных сосудов (V, VII, VIII сегменты). Капсула печени, находилась перпендикулярно направлению УЗ-луча при оценке жесткости (рис. 1, 2).

Определяли показатели, имеющиеся в пакете программ: количественная оценка ПЗ (в дБ/см/МГц), количественная оценка ГРИ (соотношение), точечная эластография сдвиговой волной (в кПа) и двухмерная эластография сдвиговой волной (в кПа). Осуществлялось по 15 измерений для точечной эластографии и по 10 для двухмерной эластографии, ГРИ и ПЗ. Результат считался приемлемым при соотношении межквартильного размаха к медиане <30% для точечной эластографии, двухмерной эластографии и ГРИ и <15% для ПЗ. Измерения проводились на независимых изображениях, полученных в одном и том же месте.

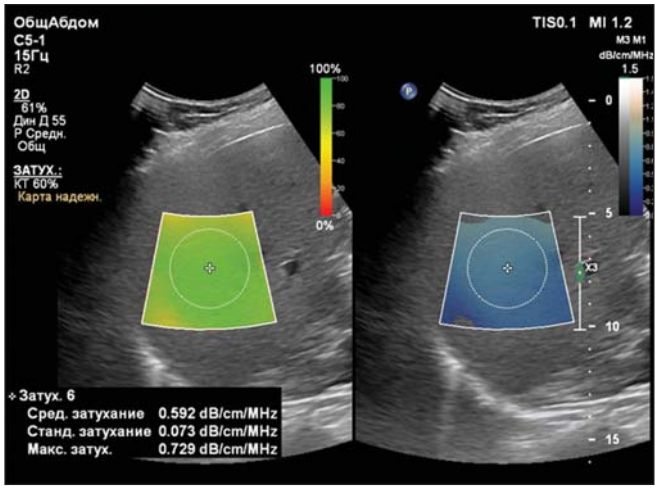



**Рис. 1.** *Количественная оценка ПЗ*
**Fig. 1.** *Quantitative assessment of AP*

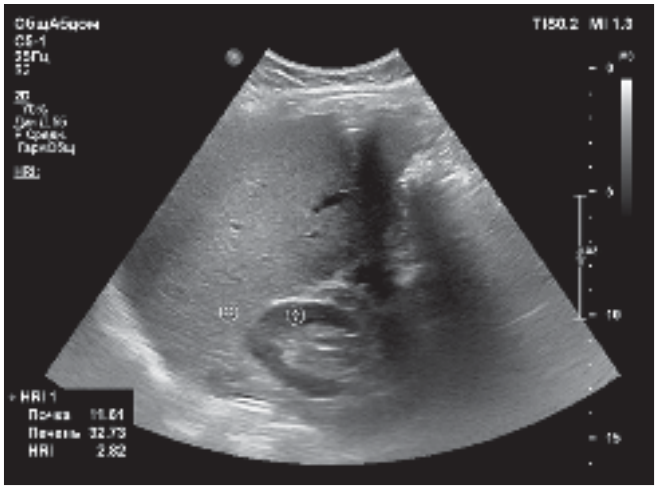


**Рис. 2.** *Количественная оценка ГРИ*
**Fig. 2.** *Quantitative assessment of HRI*

**Таблица 2. Клинические и лабораторно-инструментальные параметры при наличии и отсутствии метаболических нарушений**
**Table 2. Clinical, laboratory and instrumental parameters in the presence and absence of metabolic disorders**

| Показатель | Без МС и СД (n=63) | МС (n=83) | СД (n=18) | p |
|---|---|---|---|---|
| Возраст, годы | 51 [48; 62] | 61 [54; 67]] | 66 [60; 70] | **0,0001** |
| ИМТ | 26 [23; 29] | 33 [29; 38] | 33 [29; 35] | **0,0001** |
| ОТ, см | 79 [72; 87] | 100 [90; 111] | 103 [96; 110] | **0,0001** |
| АГ, % | 20 | 71 | 82 | **0,0001** |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,3 [4,8; 5,6] | 5,6 [5,3; 6,0] | 7,2 [6,5; 8,7] | **0,0001** |
| Гликированный гемоглобин, % | 5,4 [5,2; 5,7] | 5,7 [5,5; 5,9] | 6,6 [6,0; 7,5] | **0,0001** |
| АСТ, ед/л | 19,9 [15,6; 22,4] | 19,0 [16,8; 22,7] | 18,8 [15,3; 22,1] | 0,601 |
| АЛТ, ед/л | 17,1 [12,3; 23,1] | 21,3 [16,0; 25,7] | 21,4 [16,9; 29,7] | **0,009** |
| АСТ/АЛТ | 1,08 [0,82; 1,43] | 0,93 [0,74; 1,18] | 0,82 [0,69; 0,94] | **0,011** |
| ЩФ, ед/л | 66,7 [57,9; 82,8] | 78,6 [66,5; 94,0] | 77,7 [66,5; 101,9] | **0,031** |
| СКФ, л/мин | 95,3 [86,3; 105,4] | 88,3 [78,7; 98,3] | 94,6 [73,8; 99,9] | 0,119 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 283 [248; 328] | 329 [280; 364] | 318 [256; 369] | **0,005** |
| ХС общий, ммоль/л | 5,1 [4,7; 5,7] | 5,4 [4,7; 6,1] | 4,6 [3,8; 5,9] | 0,115 |
| ХС ЛВП, ммоль/л | 1,8 [1,6; 2,1] | 1,4 [1,2; 1,7] | 1,3 [1,1; 1,5] | **0,000** |
| ХС ЛНП, ммоль/л | 3,0 [2,4; 3,3] | 3,2 [2,7; 3,8] | 2,5 [2,1; 3,7] | 0,115 |
| ТГ, ммоль/л | 0,9 [0,6; 1,1] | 1,3 [0,9; 1,7] | 1,7 [1,2; 2,1] | **0,0001** |
| Точечная эластография, кПа | 3,83 [3,27; 4,26] | 3,78 [3,46; 4,2] | 3,86 [3,59; 4,72] | 0,951 |
| Двухмерная эластография, кПа | 4,3 [3,8; 4,79] | 4,6 [4,13; 5,01] | 4,68 [3,89; 5,3] | 0,258 |
| ГРИ | 1,3 [1,04; 1,65] | 1,95 [1,47; 2,65] | 2,09 [1,53; 2,75] | **0,0001** |
| ПЗ, дБ/см/МГц | 0,45 [0,39; 0,48] | 0,54 [0,5; 0,62] | 0,58 [0,52; 0,65] | **0,0001** |
| Рентгенологическая стадия ОА | 2 [1; 2] | 2 [2; 3] | 2 [2; 3] | **0,003** |

**Примечание.** Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХС – холестерин; ЛВП – липопротеины высокой плотности; ЛНП – липопротеины низкой плотности.

Проводимое лечение не менялось в течение месяца до выполнения исследования и включало «хондропротекторы», терапию сопутствующих заболеваний (АГ, СД), а также минимальную эффективную дозу НПВП короткими курсами, преимущественно с низкой гепатотоксичностью (мелоксикам, целекоксиб).

*Статистическая обработка данных*. Результаты представлены как медиана с межквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Групповые различия оценивались с помощью критерия Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Степень связи между величинами определялась коэффициентом Спирмена. С целью оценки качества моделей бинарных классификаторов с нахождением оптимального порога разделения строились ROC-кривые, для их сравнения использовался метод Hanley и McNeil. Результат считался значимым, если вероятность ошибки (p) была <0,05.

**Результаты.** Все пациентки были классифицированы в зависимости от имеющихся метаболических нарушений, согласно критериям МС и СД. У 18 из них имелся СД, у 83 – МС и у 63 данные, указывающие на СД и МС, отсутствовали (группа без МС и СД). В этих группах проведено сопоставление основных параметров (табл. 2). Как и ожидалось, различия обнаружены по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), наличию АГ, нарушениям липидного и углеводного обмена. Обращает на себя внимание то, что пациентки без МС и СД не имели ожирения, медиана ОТ у них соответствовала норме и I стадия ОА диагностирована в 50% случаев.

Уровни аспартатаминотрансферазы (АСТ) не различались, в то же время концентрации аланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) имели тенденцию к увеличению с нарастанием метаболических нарушений. Отношение АСТ/АЛТ статистически значимо снижалось по мере их усугубления. Для обоих УЗ-параметров отсутствовала зависимость от АСТ, для ГРИ выявлена связь с уровнем АЛТ (r=0,35, p=0,00001), отношением АЛТ/АСТ (r=0,36, p=0,000001), уровнем ЩФ (r=0,28, p=0,002); для ПЗ установлена связь с

уровнем АЛТ (r=0,35, p=0,00001), отношением АЛТ/АСТ (r=0,35, p=0,000001), уровнем ЩФ (r=0,18, p=0,01).

У 16 (9,7%) пациенток имелась гиперферментемия, у 12 – повышение содержания ЩФ (от 107,3 до 216,3 ед/л), у 5 – АСТ (от 43,1 до 88,4), у 6 – АЛТ (от 42,8 до 148,2 ед/л). У 11 больных отмечалось изолированное повышение уровня одного фермента, у 5 – сочетанное. В 12 случаях имелся МС, в 3 – СД, и только в 1 метаболических нарушений не было.

Оценены особенности пациенток с наличием гиперферментемии. Так, ИМТ и ОТ у таких больных были значимо выше (p=0,01 и 0,03 соответственно), чем при нормальном уровне печеночных ферментов. Жесткость по данным эластографии сдвиговой волны, а также ГРИ при гиперферментемии были значимо выше, чем при нормальном уровне ферментов (медианы – 4,97 [4,28; 5,30] и 4,44 [3,93; 4,92], 2,45 [1,67; 2,82] и 1,65 [1,22; 2,13] кПа; p=0,033 и 0,001 соответственно). В этой группе также несколько выше был ПЗ (0,56 [0,46; 0,64] и 0,5 [0,45; 0,57]), однако эти различия статистически незначимы. Точечная эластография различий не показала. Примечательно, что уровень СРБ в группе с гиперферментемией был выше, чем при ее отсутствии (соответственно 2,9 [1,7; 4,1] и 1,5 [0,7; 3,2] мг/л). Хотя различия не достигли формального порога статистической значимости (p=0,059), зафиксированная межгрупповая разница имеет потенциальную клиническую релевантность.

Почечная функция у большинства пациенток не была нарушена, различий между группами по этому показателю не обнаружено. Гиперурикемия выявлялась у 35 (21%) больных, чаще в группе с МС. Нарушения липидного обмена проявлялись только в виде снижения уровня ЛВП и увеличения концентрации триглицеридов (ТГ) у пациенток с метаболическими нарушениями. Выраженные рентгенологические изменения (III стадия ОА по Kellgren–Lawrence) чаще встречались у пациенток с ОА и СД, ранние изменения наблюдались преимущественно у пациенток без МС и СД (см. табл. 2).

Эластография не выявила изменений плотности печени, при этом параметры количественной оценки жира различались (см. табл. 2).

Самое высокое значение медианы ГРИ было у пациенток с ОА, имеющих СД, немногим меньше – у пациенток с МС, различия незначимы. Наиболее низкий ГРИ зафиксирован при отсутствии метаболических нарушений (рис. 3).

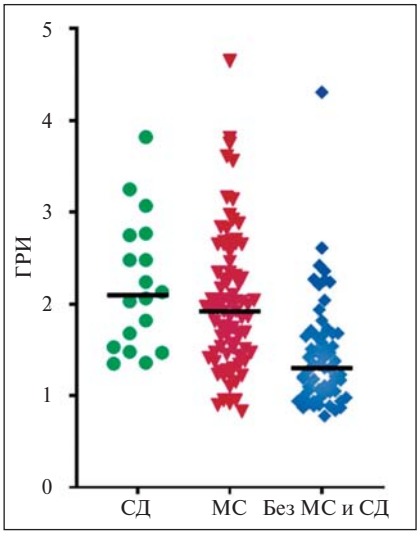



**Рис. 3.** *ГРИ у пациенток с ОА в зависимости от выраженности метаболических нарушений*
**Fig. 3.** *HRI in patients with OA depending on the severity of metabolic disorders*

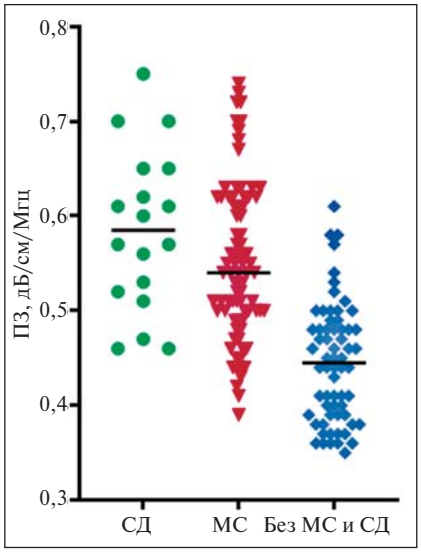



**Рис. 4.** *Количественный ПЗ у пациенток с ОА в зависимости от выраженности метаболических нарушений*
**Fig. 4.** *Quantitative AP in patients with OA depending on the severity of metabolic disorders*

**Таблица 3. Оценка степени связи между параметрами МС и УЗ-оценкой жира печени**
**Table 3. Assessment of the strength of association between MetS parameters and ultrasound assessment of liver fat**

| Показатель | ПЗ | | ГРИ | |
|---|---|---|---|---|
| | r | p | r | p |
| МС | 0,60 | **0,0000** | 0,47 | **0,0000** |
| ОТ >80 см | 0,47 | **0,0000** | 0,41 | **0,0000** |
| СРБ >2 мг/л | 0,39 | **0,0000** | 0,35 | **0,0000** |
| ТГ >1,7 ммоль/л | 0,27 | **0,0004** | 0,20 | **0,01** |
| АГ | 0,29 | **0,0002** | 0,26 | **0,001** |
| Преддиабет | 0,25 | **0,0011** | 0,21 | **0,006** |
| Гиперурикемия | 0,18 | **0,0208** | 0,18 | **0,02** |
| ХС неЛВП >3,4 ммоль/л | 0,17 | **0,0339** | 0,11 | 0,142 |
| ХС ЛНП >3 ммоль/л | 0,03 | 0,6691 | -0,05 | 0,491 |
| СКФ <89 мл/мин | 0,12 | 0,120 | 0,03 | 0,720 |

Более очевидные различия между группами обнаружены для ПЗ (рис. 4).

Проведен статистический анализ оценки связей компонентов МС с количественной оценкой жира. Выявлена умеренная ассоциация для бинарной модели МС и ПЗ, для остальных параметров связь оказалась слабой или вовсе отсутствовала (табл. 3).

Поскольку все критерии МС представлены в виде двоичной классификации, нами проведен ROC-анализ для ПЗ и ГРИ (рис. 5 и 6, табл. 4). Наиболее значимая площадь под кривой (ППК), равная >0,8 и соответствующая хорошему качеству ранжирования модели, получена для ПЗ и двух би-

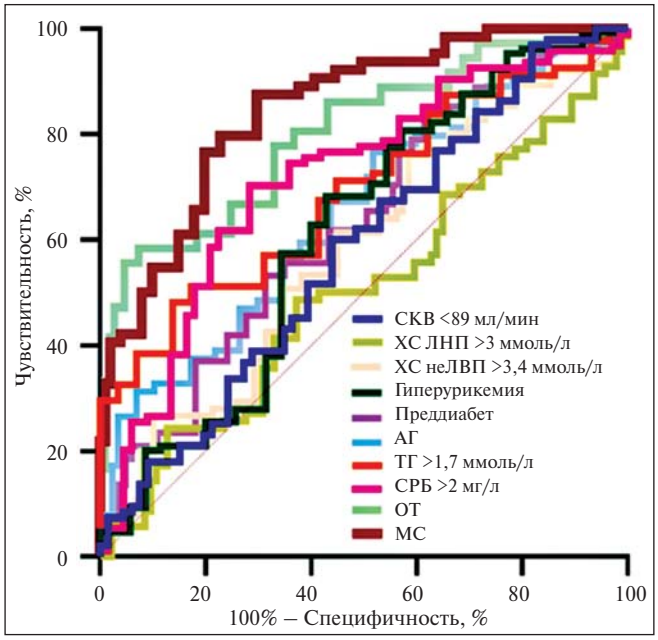



**Рис. 5.** *Качество моделей бинарной классификации для МС и ПЗ*
**Fig. 5.** *Performance of binary classification models for MetS and AP*

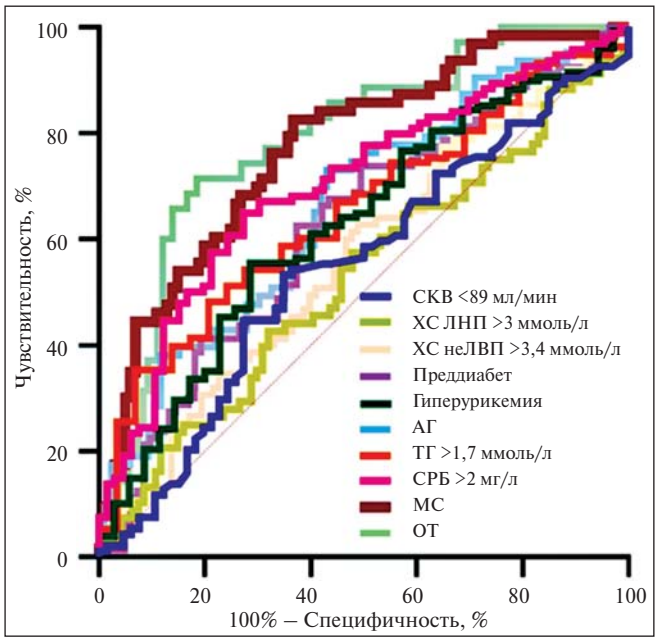



**Рис. 6.** *Качество моделей бинарной классификации для МС и ГРИ*
**Fig. 6.** *Performance of binary classification models for MetS and HRI*

нарных показателей – наличие/отсутствие МС и ОТ >80 см. СРБ >2 мг/мл и гипертриглицеридемия указывали на среднее качество модели, а АГ, гиперурикемия, нарушения липидного, углеводного обмена и СКФ – на плохое качество или случайное угадывание.

Характеристики бинарной модели для ГРИ были скромнее, наличие/отсутствие МС, ОТ >80 см и СРБ >2 мг/дл

**Таблица 4. Сравнение и качество статистических моделей для параметров МС и количественной оценки жира печени**
**Table 4. Comparison and performance of statistical models for MetS parameters and quantitative liver fat assessment**

| Показатель | ПЗ | | | | | ГРИ | | | | Различия ROC-кривых, p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ППК | точка разделения | чувствительность, % | специфичность, % | p | ППК | точка разделения | чувствительность, % | специфичность, % | p | |
| Наличие МС | 0,860 | 0,495 | 80 | 77 | 0,0001 | 0,776 | 1,56 | 70 | 70 | 0,0001 | 0,074 |
| ОТ >80 см | 0,812 | 0,485 | 78 | 67 | 0,0001 | 0,793 | 1,47 | 74 | 73 | 0,0001 | 0,758 |
| СРБ >2 мг/л | 0,729 | 0,505 | 70 | 72 | 0,0001 | 0,706 | 1,7 | 67 | 68 | 0,0001 | 0,687 |
| ТГ >1,7 ммоль/л | 0,705 | 0,515 | 61 | 59 | 0,0005 | 0,655 | 1,79 | 60 | 67 | 0,009 | 0,464 |
| АГ | 0,670 | 0,505 | 67 | 56 | 0,0004 | 0,652 | 1,66 | 63 | 59 | 0,0015 | 0,913 |
| Преддиабет | 0,646 | 0,505 | 62 | 57 | 0,001 | 0,624 | 1,67 | 63 | 63 | 0,006 | 0,714 |
| Гиперурикемия | 0,627 | 0,515 | 63 | 60 | 0,021 | 0,627 | 1,82 | 61 | 60 | 0,022 | 1,000 |
| ХС неЛВП >3,4 ммоль/л | 0,596 | 0,505 | 61 | 55 | 0,035 | 0,567 | 1,67 | 55 | 55 | 0,143 | 0,648 |
| СКФ <89 мл/мин | 0,565 | 0,495 | 60 | 52 | 0,164 | 0,548 | 1,655 | 55 | 56 | 0,304 | 0,795 |
| ХС ЛНП >3 ммоль/л | 0,519 | 0,505 | 53 | 48 | 0,668 | 0,525 | 1,67 | 54 | 53 | 0,591 | 0,939 |

соответствовали среднему качеству модели, а остальные компоненты – плохому качеству или случайному угадыванию.

При сравнении парных ROC-кривых тенденция к статистически значимым различиям отмечалась только при оценке наличия МС в пользу ПЗ (p=0,0743), для других показателей различия не выявлены (см. табл. 4).

**Обсуждение.** Данная работа является первым в Российской Федерации оригинальным исследованием, посвященным взаимосвязи данных количественной оценки жира печени и ОА. Известно, что около 60% пациентов с ОА имеют МС [7], а избыточная масса тела и ожирение являются мощным триггером развития ОА [25]. Принято считать, что частота стеатоза, основной составляющей МАЖБП, в общей популяции достигает примерно 25% [26], при МС – 43–67%, причем с увеличением числа компонентов МС возрастает частота фиброза печени (ее максимальное значение – 30%) [27]. Наши результаты показали, что выраженность метаболических нарушений (от условной «нормы» до СД 2-го типа) связана не только с увеличением количества компонентов МС, но и с усугублением параметров жира печени, что является основой для рассмотрения этих двух позиций в рамках МАЖБП у пациентов с ОА.

Единство патогенетических механизмов, клиническая и прогностическая значимость способствовали включению МАЖБП как компонента в кардио-рено-гепато-метаболический синдром [28], где в качестве маркера для диагностики стеатоза предлагаются контролируемый ПЗ с пороговым значением 294 дБ/м, а в качестве метода диагностики фиброза – транзиентная эластография [29].

Нами, как и другими исследователями, подтверждена тесная связь УЗ-количественных параметров жира печени, в первую очередь ПЗ, с наличием МС. ГРИ не так очевидно указывал на эту связь и по уровню ассоциаций с метаболическими компонентами уступал ПЗ (см. табл. 4). При анализе групп с различной степенью выраженности метаболических нарушений оценка ПЗ также была более информативна, чем ГРИ (см. рис. 3, 4). Из компонентов МС наиболее значимыми были висцеральное ожирение в виде его эквивалента – ОТ, что подтверждалось и другими исследователями [30], а также концентрация ТГ и признаки низкоинтенсивного воспаления.

Известно, что при нарастании метаболических нарушений жировая ткань становится все более дисфункциональной, вызывая хроническое низкоинтенсивное воспаление. Воспаление жировой ткани, частично обусловленное инфильтрацией макрофагов и экспрессией продуцируемых ими цитокинов, имеет локальные и системные последствия для здоровья и увеличивает вероятность развития сопутствующих заболеваний, включая СД 2-го типа, сердечно-сосудистую патологию, неалкогольную жировую болезнь печени, ОА, некоторые виды рака и деменцию [31]. Хотя биомеханическая перегрузка, вызванная ожирением, остается преобладающим фактором при ОА, важно признать, что воспалительные медиаторы также играют важную роль в разрушении суставных тканей [13].

В нашем исследовании не было пациентов с хроническими заболеваниями печени, однако у 16 больных (чуть менее 10%), отмечалось повышение уровней печеночных ферментов, сопровождающееся увеличением жесткости, а также ПЗ. О возможности выявления у части пациентов с ОА стеатогепатита также может свидетельствовать повышенный уровень СРБ и его корреляция с УЗ-признаками, хотя, конечно, нельзя исключить лекарственное воздействие, поскольку пациенты с ОА эпизодически принимают НПВП.

Применение НПВП, особенно длительное, в первую очередь рассматривается с позиции гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой безопасности [32], тем не менее они способны вызывать гепатотоксические реакции. Тяжелое повреждение печени наблюдается крайне редко – <1 случая на 10 тыс. пациенто-лет [33], а повышение уровня АЛТ и АСТ ≥3 раз было зафиксировано у 3,1%, ≥10 раз – у 0,5% больных. [34]. Таким образом, было бы ошибочно рассматривать гиперферментемию исключительно в аспекте гепатотоксичности, учитывая, что пациенты принимали минимальную эффективную дозу НПВП короткими курсами. По данным рандомизированных контролируемых исследований, мелоксикам, целекоксиб и эторикоксиб существенно реже вызывают повышение уровней АЛТ и АСТ, чем другие НПВП [34, 35].

Настоящая работа имеет ограничения. Первое – это пациенты преимущественно с ранними стадиями ОА, частота ожирения у них составляла чуть больше 50%. Второе – исключение пациентов мужского пола, для которых более характерно развитие МАЖБП и ее быстрое прогрессирование. Третье – не провадились сопоставление с «золотым стандартом» и оценка воспроизводимости метода.

Результаты исследования позволяют констатировать связь УЗ-параметров с метаболическими нарушениями, гиперферментемией, низкоинтенсивным воспалением и стадией ОА, что допускает применение более доступных и дешевых УЗ-методов в качестве оценочного критерия метаболических нарушений, обусловленных как ОА, так и сопутствующими болезнями. Кроме того, эти методы можно использовать для динамической оценки, в том числе терапии. УЗ-параметры могут увеличиться и стать критерием стеатоза, а могут снизиться, что будет свидетельствовать об улучшении метаболического здоровья.

Это открывает перспективу единого терапевтического подхода, предназначенного для модуляции воспаления или метаболизма липидов в печени, который может быть перепрофилирован для лечения стеатоза/стеатогепатита в рамках как МАЖБП, так и ОА.

**Заключение.** Таким образом, УЗ-количественная оценка жира печени – важный и полезный инструмент при ОА, особенно для перспективных научных исследований. ПЗ как статистически более значимый параметр может быть использован в качестве дополнительного оценочного критерия метаболических нарушений при ОА.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306-313.
Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(3):306-313. (In Russ.).
2. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
3. Xie X, Zhang K, Li Y, et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: A cross-

sectional study for the Global Burden of Disease Study 2021. *PLoS One*. 2025 May 27; 20(5):e0324296. doi: 10.1371/journal.pone.0324296.
4. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, et al. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Apr;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013.
5. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на клинические проявления остеоартрита. Современная ревматология. 2024;18(4):51-58.
Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus on clinical manifestations of osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(4): 51-58. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-4-51-58.
6. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024; 96(5):471-478.
Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):471-478. (In Russ.).
7. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Новые возможности терапии у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом. Медицинский Совет. 2018;(1):86-96.
Alexeeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. New opportunities therapy in patients with knee joint osteoarthritis and metabolic syndrome. *Meditsinskii sovet*. 2018;(1):86-96. (In Russ.).
8. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Телышев КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):4-8.
Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2): 4-8. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.
9. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
10. Badmus OO, Hinds TD Jr, Stec DE. Mechanisms Linking Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD) to cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2023 Aug; 25(8):151-162. doi: 10.1007/s11906-023-01242-8.
11. Tanaka M, Mori K, Takahashi S, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts new onset of chronic kidney disease better than fatty liver or nonalcoholic fatty liver disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2023 Feb 28;38(3):700-711. doi: 10.1093/ndt/gfac188.
12. Han AL. Association between metabolic associated fatty liver disease and osteoarthritis using data from the Korean national health and nutrition examination survey (KNHANES). *Inflammopharmacology*. 2021 Aug;29(4):1111-1118. doi: 10.1007/s10787-021-00842-7.
13. Lu Y, Zhang J, Li H, Li T. Association of non-alcoholic fatty liver disease with self-reported osteoarthritis among the US adults. *Arthritis Res Ther*. 2024 Jan 31;26(1):40. doi: 10.1186/s13075-024-03272-2.
14. Lu Z, Wu S, Feng E, et al. Association between hepatic steatosis and fibrosis and arthritis among US adults: A population-based study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024 Jun 13;79:100378. doi: 10.1016/j.clinsp.2024.100378.
15. Zhang Y, Jiang L, Teng X, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and risk of knee osteoarthritis: A prospective cohort study. *Clin Exp Med*. 2026 Mar 5;26(1): 182. doi: 10.1007/s10238-026-02096-5.
16. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al; American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy. *Hepatology*. 2009 Mar;49(3):1017-44. doi: 10.1002/hep.22742.
17. Tang A, Desai A, Hamilton G, et al. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology*. 2015 Feb;274(2):416-25. doi: 10.1148/radiol.14140754.
18. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Jun;13(6):505-10. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01370.x.
19. Lee DH. Attenuation Based Quantitative Evaluation of Hepatic Steatosis Using US: Current Status and Future Perspective. *J Korean Soc Radiol*. 2025 May;86(3):321-334. doi: 10.3348/jksr.2025.0024.
20. D'Hondt A, Rubesova E, Xie H, et al. Liver Fat Quantification by Ultrasound in Children: A Prospective Study. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Oct;217(4):996-1006. doi: 10.2214/AJR.20.24874.
21. Pirmoazen AM, Khurana A, Loening AM, et al. Diagnostic Performance of 9 Quantitative Ultrasound Parameters for Detection and Classification of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Invest Radiol*. 2022 Jan 1;57(1):23-32. doi: 10.1097/RLI.0000000000000797.
22. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816.
23. Мазуров ВИ, Лила А.М, Тогизбаев ГА и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению первичного остеоартрита (2025). Ассоциация ревматологов Евразии (League of Eurasian Rheumatologists, LEAR). Современная ревматология. 2025;19(4):96-110.
Mazurov VI, Lila AM, Togizbaev GA, et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of primary osteoarthritis (2025). League of Eurasian Rheumatologists (LEAR). *Modern Rheumatology Journal*. 2025; 19(4):96-110. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-4-96-110
24. Шляхто ЕВ, Недогода СВ, Бабенко АЮ и др. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардио-рено-гепато-метаболическому синдрому. Российский кардиологический журнал. 2025;30(1S):6533.
Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Babenko AYu, et al. Concept of an interdisciplinary consensus document on cardiovascular-renal-hepatic-metabolic syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2025;30(1S):6533. (In Russ.).
25. Pedersen MH, Bøgelund M, Dirksen C, et al. The prevalence of comorbidities in Danish patients with obesity - A Danish register-based study based on data from 2002 to 2018. *Clin Obes*. 2022 Oct;12(5):e12542. doi: 10.1111/cob.12542.
26. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
27. Jinjuvadia R, Antaki F, Lohia P, Liangpunsakul S. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Abnormalities in The United States Population. *J Clin Gastroenterol*. 2017 Feb;51(2):160-166. doi: 10.1097/MCG.0000000000000666.
28. Драпкина ОМ, Недогода СВ. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. Российский кардиологический журнал. 2025;30(1S):6541.
Drapkina OM, Nedogoda SV. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in metabolic syndrome. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2025;30(1S):6541. (In Russ.).
29. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маевская МВ и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(1):94-152.
Ivashkin VT, Drapkina OM, Maevskaya MV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Soci-

ety for the Study of the Liver, Russian Gastroenterological Association, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Russian Association of Endocrinologists, Russian Scientific Medical Society of Therapists, National Society of Preventive Cardiology, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2025;35(1):94-152. (In Russ.).
30. Janakiram N, Puri S, Thirumalai A. Waist Circumference as a Predictor of Hepatic Steatosis and Fibrosis in the NHANES 2017-2018 Cohort. *Metab Syndr Relat Disord.* 2026 Apr;24(3):112-120. doi: 10.1177/15578518261419363.
31. Turner L, Wanasinghe AI, Brunori P, Santosa S. Is Adipose Tissue Inflammation the Culprit of Obesity-Associated Comorbidities? *Obes Rev.* 2025 Nov;26(11):e13956. doi: 10.1111/obr.13956
32. Лила АМ, Загородний НВ, Алексеева ЛИ и др. Нестероидные противовоспалительные препараты при остеоартрите и неспецифической боли в спине: основные положения по эффективному и безопасному применению (междисциплинарный консенсус). Современная ревматология. 2024;18(6):114-123.
Lila AM, Zagorodniy NV, Alekseeva LI, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and non-specific back pain: basic provisions for effective and safe use (Interdisciplinary consensus). *Modern Rheumatology Journal.* 2024;18(6):114-123. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-114-123
33. Unzueta A, Vargas HE. Nonsteroidal anti-inflammatory drug induced hepatoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):643-56, ix. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.009
34. Laine L, Goldkind L, Curtis SP, et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):356-62. doi: 10.1038/ajg.2008.149.
35. Silverstein F, Faich G, Goldstein J, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib long-term arthritis safety study. *JAMA.* 2000 Sep 13;284(10):1247-55. doi: 10.1001/jama.284.10.1247.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
15.05.2026/23.08.2026/30.08.2026

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (государственное задание № РК 125020501433-4).
Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the research project (state assignment № RK 125020501433-4).
The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Волков А.В. https://orcid.org/0000-0003-1784-3699
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Кашеварова Н.Г. https://orcid.org/0000-0001-8732-2720
Стребкова Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8130-5081
Савушкина Н.М. https://orcid.org/0000-0001-8562-6077
Хальметова А.Р. https://orcid.org/0000-0002-0447-4110
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

BY 4.0





# Прогностическое значение исследования цитокинов для оценки эффективности терапии ингибиторами интерлейкина 6 и Янус-киназ при ревматоидном артрите

**Лапкина Н.А.[1], Баранов А.А.[1], Колинько А.А.[1], Абайтова Н.Е.[1], Левшин Н.Ю.[1], Коновалов К.М.[1], Щербакова М.Л.[1], Горджеладзе Х.Г.[1], Насонов Е.Л.[2,3]**

*[1]ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;*
*[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;*
*[3]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва*
*[1]Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;*
*[3]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2*

***Цель*** *исследования – определить значение исследования цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) до назначения терапии ингибитором интерлейкина (иИЛ) 6 олокизумабом (ОКЗ) и ингибиторами Янус-киназ (иJAK) тофацитинибом (ТОФА) и упадацитинибом (УПА) для прогнозирования эффективности терапии через 3 и 6 мес после начала лечения.*

***Материал и методы.*** *В исследование включено 30 пациентов с РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR 2010 г., с развернутой стадией заболевания, умеренной или высокой активностью, неэффективностью предшествующей терапии базисными противовоспалительными и генно-инженерными биологическими препаратами в течение не менее 6 мес. У 10 больных проводилась терапия ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед, у 10 – ТОФА по 5 мг 2 раза в день и еще у 10 – УПА 15 мг 1 раз в день. До начала лечения в сыворотке крови исследовали концентрацию цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ33, фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерферона γ (ИНФγ), sCD40L с помощью мультиплексной технологии xMAP (BIO-RAD, США).*

***Результаты и обсуждение.*** *После 3 и 6 мес терапии в зависимости от активности РА по DAS28-СОЭ все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, достигшие ремиссии и/или низкой активности РА, во 2-ю – больные с умеренной и/или высокой активностью. Через 3 мес терапии концентрация и частота повышения уровня цитокинов, зарегистрированные на момент начала лечения, значимо не различались в сравниваемых группах. После 6 мес лечения концентрации ИЛ10, ИЛ17F, ФНОα и ИНФγ были значимо выше во 2-й группе. Гиперпродукция ИЛ33 в начале терапии имеет диагностическое значение для прогнозирования сохраняющейся через 6 мес умеренной/высокой активности РА (AUC – 0,72; чувствительность – 55,0%; специфичность – 88,9%; p=0,006) и увеличения вероятности ее наличия (отношение шансов, 9,77; 95% доверительный интервал, ДИ 1,02–93,50; p=0,04). По данным ROC-анализа, только исследование ИЛ33 на момент начала терапии имеет диагностическое значение для разграничения умеренной/высокой активности от ремиссии/низкой активности РА (AUC=0,72; 95% ДИ 0,52–0,87; p=0,005) и удовлетворительную (0,35) согласованность по коэффициенту каппа (к) Коэна со 2-й группой через 6 мес.*

***Заключение.*** *При РА недостаточная эффективность иИЛ6 и/или иJAK после 6 мес лечения наблюдается при более высоком уровне ИЛ10, ИЛ17F, ФНОα, ИНФγ и ИЛ33 на момент начала терапии.*

***Ключевые слова:*** *ревматоидный артрит; цитокины; олокизумаб; тофацитиниб; упадацитиниб; активность заболевания.*
***Контакты:*** *Наталья Александровна Лапкина;* ***lanaal@rambler.ru***
***Для цитирования:*** *Лапкина НА, Баранов АА, Колинько АА, Абайтова НЕ, Левшин НЮ, Коновалов КМ, Щербакова МЛ, Горджеладзе ХГ, Насонов ЕЛ. Прогностическое значение исследования цитокинов для оценки эффективности терапии ингибиторами интерлейкина 6 и Янус-киназ при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2026;20(5):23–29. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-23-29*

## *Prognostic value of cytokine assessment for evaluating the efficacy of interleukin 6 and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis*

***Lapkina N.A.[1], Baranov A.A.[1], Kolinko A.A.[1], Abaytova N.E.[1], Levshin N.Yu.[1], Konovalov K.M.[1], Shcherbakova M.L.[1], Gordzheladze Kh.G.[1], Nasonov E.L.[2,3]***

*[1]Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow*
*[1]5, Revolyutsionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;*
*[3]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia*

***Objective:*** *to determine the prognostic value of cytokine assessment in patients with rheumatoid arthritis (RA) before initiation of therapy with the interleukin (IL) 6 inhibitor olokizumab (OKZ) and the Janus kinase inhibitors (JAKi) tofacitinib (TOFA) and upadacitinib (UPA) for predicting treatment efficacy 3 and 6 months after therapy initiation.*

***Material and methods.*** *The study included 30 patients with RA meeting the 2010 ACR/EULAR criteria, with extensive disease, moderate or high activity, and an inadequate response to previous therapy with disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents for at least 6 months. Ten patients received OKZ 64 mg subcutaneously every 4 weeks, 10 received TOFA 5 mg twice daily, and another 10 received UPA 15 mg once daily. Before treatment initiation, serum concentrations of cytokines, including interleukin (IL) 1β, IL4, IL6, IL10, IL17A, IL17F, IL23, IL25, IL31, IL33, tumor necrosis factor α (TNFα), interferon γ (IFNγ), and sCD40L, were measured using xMAP multiplex technology (BIO-RAD, USA).*

***Results and discussion.*** *After 3 and 6 months of therapy, all patients were divided into two groups depending on RA activity according to DAS28-ESR. Group 1 included patients who achieved remission and/or low RA activity, whereas group 2 included patients with moderate and/or high disease activity. After 3 months of therapy, the concentrations and frequency of elevated cytokine levels recorded at treatment initiation did not differ significantly between the groups. After 6 months of treatment, IL10, IL17F, TNFα, and IFNγ concentrations were significantly higher in group 2. IL33 hyperproduction at treatment initiation had diagnostic value for predicting persistent moderate/high RA activity after 6 months (AUC 0.72; sensitivity 55.0%; specificity 88.9%; p=0.006) and increased the likelihood of its presence (odds ratio, OR 9.77; 95% confidence interval, CI 1.02–93.50; p=0.04). According to ROC analysis, only IL33 assessment at treatment initiation had diagnostic value for distinguishing moderate/high activity from remission/low RA activity (AUC=0.72; 95% CI 0.52–0.87; p=0.005) and showed fair agreement (0.35) according to Cohen's kappa coefficient (κ) with group 2 status after 6 months.*

***Conclusion.*** *In RA, insufficient efficacy of IL6 inhibitors and/or JAK inhibitors after 6 months of treatment is observed in patients with higher baseline levels of IL10, IL17F, TNFα, IFNγ, and IL33.*

***Keywords:*** *rheumatoid arthritis; cytokines; olokizumab; tofacitinib; upadacitinib; disease activity.*

***Contact:*** *Natalia Aleksandrovna Lapkina;* ***lanaal@rambler.ru***

***For citation:*** *Lapkina NA, Baranov AA, Kolinko AA, Abaitova NE, Levshin NYu, Konovalov KM, Shcherbakova ML, Gordzheladze KhG, Nasonov EL. Prognostic value of cytokine assessment for evaluating the efficacy of interleukin 6 and Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):23–29 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-23-29*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание неизвестной этиологии, проявляющееся хроническим эрозивным артритом, системным поражением внутренних органов, широким спектром коморбидных заболеваний, ранней инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни пациентов [1]. В патогенезе болезни важную роль играет дисбаланс продукции анти- и провоспалительных цитокинов. Через подавление патологических эффектов последних реализуется действие современных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) [2, 3]. Стратегия лечения РА до достижения цели (Treat-to-Target) [4] заключается в раннем назначении базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) для быстрого (в течение 3–6 мес) достижения ремиссии или низкой активности заболевания, а при их недостаточной эффективности рекомендуется применение ГИБП и тсБПВП. Согласно отечественным [1] и зарубежным [5] клиническим рекомендациям, оценку эффективности терапии проводят каждые 3–6 мес. Это особенно важно в начале лечения БПВП, а также при принятии решения о необходимости добавления к терапии ГИБП и тсБПВП или переключения с одного препарата на другой.

Несмотря на прогресс промышленной биотехнологии, разработку и широкое внедрение в реальную клиническую практику современных инновационных лекарств, в том числе отечественных [6], после 6–12 мес применения ГИБП и тсБПВП ремиссии или низкой активности заболевания достигают немногим более половины пациентов с РА. В связи с этим важное значение имеет определение клинических и лабораторных предикторов эффективности терапии. Традиционно в качестве таких биомаркеров рассматриваются наличие ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), СОЭ и концентрация СРБ [7, 8].

Продолжаются поиск и изучение новых биомаркеров, которые в дальнейшем позволят прогнозировать эффективность ГИБП и тсБПВП, что может существенно повысить качество медицинской помощи и внести значимый вклад в развитие персонифицированной медицины. Одно из перспективных направлений исследований в этой области – определение в сыворотке крови пациентов с РА концентрации цитокинов и ее динамики на фоне терапии. Ряд авторов предлагает оценивать концентрацию цитокинов, особенно ее повышение, до начала терапии в качестве возможного предиктора эффективности лечения [9]. Однако в настоящее время отсутствуют надежные лабораторные биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность ГИБП или тсБПВП [5]. Данная работа является продолжением наших исследований, посвященных этой теме [10].

**Цель** исследования – оценить значение определения цитокинов у больных РА до назначения терапии ингибитором интерлейкина (иИЛ) 6 олокизумабом (ОКЗ) и ингибиторами Янус-киназ (иJAK) тофацитинибом (ТОФА) и упадацитинибом (УПА) для прогнозирования эффективности терапии через 3 и 6 мес после ее начала.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 30 пациентов с установленным по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г. диагнозом РА. Все пациенты имели развернутую стадию заболевания.

Протокол и дизайн данного нерандомизированного клинического исследования с проспективным включением больных одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ «Яро-

**Таблица 1. Исходные значения и частота гиперпродукции цитокинов у больных РА**
**Table 1. Baseline values and frequency of cytokine hyperproduction in patients with RA**

| Показатель | 1-я группа (ремиссия/ низкая активность, n=9) | 2-я группа (умеренная/ высокая активность, n=20) | AUC | 95% ДИ | Чувствительность, % | Специфичность, % | p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ИЛ4, пг/мл | 0 | 1,24 [0,00; 4,28] | 0,72 | 0,52–0,87 | 70,0 | 77,8 | 0,04 |
| ИЛ10, пг/мл | 0,61 [0,37; 0,85] | 1,15 [0,76; 2,97]* | 0,73 | 0,53–0,88 | 75,0 | 66,7 | 0,04 |
| ИЛ17F, пг/мл | 0 | 1,02 [0,00; 2,70]* | 0,75 | 0,56–0,89 | 65,0 | 88,9 | 0,006 |
| ИЛ25, пг/мл | 0,04 [0,00; 0,11] | 0,23 [0,05; 1,39] | 0,71 | 0,51–0,86 | 55,0 | 88,9 | 0,04 |
| ИЛ33, пг/мл | 0,99 [0,74; 1,36] | 4,32 [1,11; 21,12] | 0,71 | 0,52–0,87 | 60,0 | 88,9 | 0,06 |
| ИЛ33 >3,40 пг/мл, n (%) | 1 (11,1) | 11 (55,0)* | 0,72 | 0,52–0,87 | 55,0 | 88,9 | 0,005 |
| ФНОα, пг/мл | 0,55 [0,41; 0,72] | 1,03 [0,72; 2,44]* | 0,77 | 0,58–0,91 | 75,0 | 77,8 | p=0,008 |
| ИНФγ, пг/мл | 0,00 [0,00; 0,24] | 1,03 [0,18; 2,83]* | 0,75 | 0,56–0,89 | 90,0 | 55,6 | 0,02 |

**Примечание.** Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентиль], если не указано иначе. * – p<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп.

славский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015; протокол № 44 от 13.04.2021).

Большинство пациентов составили женщины среднего возраста с длительным течением заболевания, II или III рентгенологической стадией, умеренной или высокой активностью, серопозитивные по IgM-ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Подробная характеристика больных, критериев включения и невключения в исследование описана нами ранее [10]. У 10 пациентов проводилась терапия ОКЗ в дозе 64 мг подкожно каждые 4 нед, у 10 – ТОФА по 5 мг 2 раза в день и у 10 – УПА по 15 мг 1 раз в день. Наблюдение за пациентами продолжалось 6 мес. Одна больная, получавшая ТОФА, выбыла из исследования через 3 мес после начала наблюдения в связи со снижением (до 78 г/л) исходно низкого (98 г/л) уровня гемоглобина.

Результаты терапии оценивали по динамике клинических и лабораторных показателей, включая индекс DAS28-СОЭ (Disease Activity Score 28 с учетом СОЭ) [1].

До начала лечения в сыворотке крови определяли концентрацию цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1β, ИЛ4, ИЛ6, ИЛ10, ИЛ17A, ИЛ17F, ИЛ23, ИЛ25, ИЛ31, ИЛ33, фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерферона γ (ИНФγ) и растворимого CD40 лиганда (sCD40L) с помощью мультиплексной технологии xMAP на анализаторе Bio-PlexTM 200 System (BIO-RAD, США). Контрольную группу составили 20 практически здоровых доноров. Верхняя граница нормы (значения показателя >M+3σ в группе доноров) для ИЛ1β составила 2,18 пг/мл, ИЛ4 – 73,24 пг/мл, ИЛ6 – 6,87 пг/мл, ИЛ10 – 9,45 пг/мл, ИЛ17A – 1,78 пг/мл, ИЛ17F – 1,78 пг/мл, ИЛ23 – 91,55 пг/мл, ИЛ25 – 2,43 пг/мл, ИЛ31 – 2,43 пг/мл, ИЛ33 – 3,40 пг/мл, ФНОα – 20,88 пг/мл, ИНФγ – 5,33 пг/мл и sCD40L – 281,98 пг/мл.

*Статистическая обработка данных* проводилась с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc 14.8.1. (MedCalc Software, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения выборок по качественному признаку и при оценке долей встречаемости признака использовался точный критерий Фишера. Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Оценка диагностической точности определения биомаркеров РА осуществлялась путем расчета операционных характеристик теста: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), предсказательной ценности положительного (ПЦПР) и предсказательной ценности отрицательного (ПЦОР) результата, отношения правдоподобия положительного (ОППР) и отношения правдоподобия отрицательного (ОПОР) результата теста.

Выполнен ROC-анализ с оценкой площади под ROC-кривой (AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ), рассчитаны чувствительность и специфичность показателя. Проведена оценка отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ. Для измерения степени согласованности результатов определения активности РА различными методами использовался коэффициент каппа Коэна (к). Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты.** После 3 и 6 мес лечения ОКЗ, УПА, ТОФА по сравнению с исходными показателями отмечено статистически значимое снижение индекса DAS28-СОЭ, лабораторных параметров воспаления (СОЭ и СРБ). Через 3 и 6 мес после начала терапии в зависимости от активности РА по DAS28-СОЭ все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные, достигшие ремиссии и/или низкой активности, во 2-ю – пациенты с умеренной и/или высокой активностью заболевания. В 1-й группе через 3 мес было 10 (33,3%), а через 6 мес – 9 (31,0%) пациентов, во 2-й – соответственно 20 (66,7%) и 20 (69,0%).

После 3 мес терапии не выявлено значимых различий по исходной концентрации и частоте высокого уровня цитокинов между 1-й и 2-й группой (p>0,05 во всех случаях). Отмечена тенденция к увеличению частоты высокого уровня ИЛ33 во 2-й группе по сравнению с 1-й (50,0 и 30,0% соответственно; p>0,05).

**Таблица 2. Клиническая информативность высокого уровня цитокинов как признак умеренной/высокой активности болезни после 6 мес терапии у больных РА**
**Table 2. Clinical informativeness of high cytokine levels as a marker of moderate/high disease activity after 6 months of therapy in patients with RA**

| Показатель | AUC (95% ДИ) | ДЧ, % | ДС, % | ОППР (95% ДИ) | ОПОР (95% ДИ) | ПЦПР, % | ПЦОР, % | кDAS28-СОЭ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ИЛ1β | 0,53 (0,33–0,71) | 5,0 | 100,0 | – | 0,95 (0,86–1,05) | 100,00 | 32,14 | 0,03 (-0,03–0,10) |
| ИЛ6 | 0,52 (0,33–0,71) | 15,0 | 88,89 | 1,35 (0,16–11,27) | 0,96 (0,71–1,29) | 75,00 | 32,00 | 0,03 (-0,14–0,20) |
| ИЛ10 | 0,47 (0,28–0,66) | 5,0 | 88,89 | 0,45 (0,03–6,42) | 1,07 (0,83–1,38) | 50,00 | 29,63 | -0,03 (-0,19–0,11) |
| ИЛ17A | 0,54 (0,35–0,73) | 20,0 | 88,89 | 1,80 (0,23–13,92) | 0,90 (0,66–1,24) | 80,00 | 33,33 | 0,06 (-0,13–0,25) |
| ИЛ17F | 0,52 (0,33–0,71) | 15,0 | 88,89 | 1,35 (0,16–11,27) | 0,96 (0,71–1,29) | 75,00 | 32,00 | 0,03 (-0,14–0,20) |
| ИЛ23 | 0,53 (0,33–0,71) | 5,0 | 100,0 | – | 0,95 (0,86–1,05) | 100,00 | 32,14 | 0,03 (-0,03–0,10) |
| ИЛ25 | 0,58 (0,38–0,76) | 15,0 | 100,0 | – | 0,85 (0,71–1,02) | 100,00 | 34,62 | 0,10 (-0,02–0,22) |
| ИЛ31 | 0,43 (0,25–0,62) | 30,0 | 55,56 | 0,68 (0,25–1,82) | 1,26 (0,66–2,42) | 60,00 | 26,32 | -0,11 (-0,41–0,19) |
| ИЛ33 | 0,72 (0,52–0,87) | 55,0 | 88,89 | 4,95 (0,75–32,76) | 0,50 (0,30–0,87) | 91,67 | 47,06 | 0,35 (0,07–0,63) |
| ИНФγ | 0,55 (0,36–0,73) | 10,0 | 100,0 | – | 0,90 (0,78–1,04) | 100,0 | 33,33 | 0,06 (-0,03–0,16) |
| sCD40L | 0,44 (0,26–0,64) | 0,0 | 88,89 | 0,00 | 1,13 (0,89–1,42) | 28,57 | 27,59 | -0,07 (-0,21–0,08) |

**Примечание.** кDAS28-СОЭ – согласованность теста с определением активности РА по DAS28-СОЭ.

У больных, имевших через 6 мес умеренную/высокую активность РА, концентрации ИЛ10, ИЛ17F, ФНОα и ИНФγ на момент начала терапии были значимо выше, чем у пациентов 1-й группы (табл. 1). Прогностическая значимость данных показателей была подтверждена при проведении ROC-анализа.

У пациентов 2-й группы, в которой после 6 мес лечения отмечалась умеренная/высокая активность болезни, выявлена четкая тенденция к более высокой концентрации ИЛ4 (p=0,06) и ИЛ25 (p=0,07) на момент начала терапии по сравнению с пациентами 1-й группы, имевшими через 6 мес ремиссию/низкую активность. Данная закономерность достигала статистической значимости при проведении ROC-анализа данных показателей.

Концентрация ИЛ33 на момент начала терапии во 2-й группе была также несколько выше, чем в 1-й (p=0,07). ROC-анализ для ИЛ33 подтвердил данную тенденцию. Отмеченная ранее (через 3 мес терапии) для ИЛ33 тенденция к увеличению частоты его высоких концентраций при умеренной/высокой активности РА достигла значимых различий при оценке эффективности лечения через 6 мес. Во 2-й группе гиперпродукция ИЛ33 на момент начала терапии наблюдалась в 55,0% случаев, а в 1-й – только в 11,1% (p=0,03). ROC-анализ для ИЛ33 подтвердил выявленную закономерность (AUC=0,72; 95% ДИ 0,52–0,87; чувствительность – 55,0%; специфичность – 88,9%; p=0,005).

Концентрации ИЛ1β, ИЛ6, ИЛ17A, ИЛ23, ИЛ31 и sCD40L и частота их повышения существенно не различались между группами через 6 мес терапии.

Нами были определено ОШ высокого уровня цитокинов на момент начала терапии и сохраняющейся через 3 и 6 мес умеренной/высокой активности РА. Значимые ассоциации были выявлены только между гиперпродукцией ИЛ33 и умеренной/высокой активностью болезни после 6 мес терапии (ОШ 9,77; 95% ДИ 1,02–93,50; p=0,04). Учитывая отсутствие значимых ассоциаций исходной гиперпродукции цитокинов с умеренной/высокой активностью РА через 3 мес лечения, клиническая информативность определения цитокинов была рассчитана на период после 6 мес терапии (табл. 2). По данным ROC-анализа, только исследование ИЛ33 на начало терапии имеет диагностическую ценность для разграничения умеренной/высокой активности РА от ремиссии/низкой активности и удовлетворительную (0,35) согласованность по кDAS28-СОЭ после 6 мес лечения.

**Обсуждение.** Цитокины – растворимые сигнальные молекулы, которые модулируют иммуновоспалительные реакции при РА [11]. Полагают, что оценка динамики их концентрации позволяет персонифицировать терапию РА [12]. Несмотря на доказанное снижение уровня провоспалительных цитокинов на фоне терапии ингибиторами ФНОα (иФНОα), анти-В-клеточными препаратами, абатацептом (АБЦ), ингибиторами растворимых рецепторов ИЛ6, вопрос об их прогностической ценности остается спорным [7].

В настоящем исследовании оценивалось значение исследования цитокинов у больных РА до назначения им терапии иИЛ6 и иJAK для прогнозирования ее эффективности через 3 и 6 мес. При РА применение ингибиторов рецепторов ИЛ6 (тоцилизумаб – ТЦЗ, – сарилумаб, левилимаб) или самого ИЛ6 (ОКЗ), а также иJAK (ТОФА, УПА, барицитиниб) входит в понятие «анти-ИЛ6-терапия» [2, 13, 14]. Основываясь на этом, в настоящей работе мы сочли возможным объединить в одну группу пациентов с РА, получавших ОКЗ, ТОФА и УПА.

Между группами, в которых после 3 мес лечения отмечались ремиссия/низкая и умеренная/высокая активность болезни не выявлено значимых различий концентраций и частоты их повышения для всех цитокинов на момент начала терапии. При этом после 6 мес лечения во 2-й группе по сравнению с 1-й исходные уровни ИЛ10, ИЛ17F, ФНОα и ИНФγ были значимо выше. Прослеживалась четкая тенденция, достигшая при проведении ROC-анализа статистической

значимости, к увеличению уровней ИЛ4 и ИЛ25 на момент начала терапии у пациентов 2-й группы.

ИЛ6 – ключевой цитокин, вовлеченный в иммунопатогенез РА [13]. А.А. Новиков и соавт. [15] у больных с развернутой стадией РА, умеренной/высокой активностью по DAS28 зарегистрировали значимо более высокие концентрации ИЛ6, чем у больных с низкой активностью. Однако данные, касающиеся прогностической ценности ИЛ6, для выбора терапии являются противоречивыми. Исходно высокий уровень ИЛ6 может свидетельствовать о возможной неэффективности после 6 мес терапии АБЦ у пациентов с РА [9]. По данным K. Shimamoto и соавт. [16], низкий уровень ИЛ6 в сыворотке крови до лечения ассоциировался с эффективностью терапии ТЦЗ. Другие исследователи не установили различий в концентрации ИЛ6 до лечения в подгруппах пациентов с наличием или отсутствием ответа на ТЦЗ [17]. Применение ТОФА и УПА сопровождается значимым снижением активности РА и концентрации ИЛ6 за 3 и 6 мес наблюдения [18, 19]. В настоящей работе мы не выявили прогностического значения исходной концентрации ИЛ6 в отношении эффективности терапии после 3 и 6 мес наблюдения. По данным А.С. Авдеевой и соавт. [20], у пациентов с РА исходный уровень ИЛ6 также не различался между группами хорошего и удовлетворительного/отсутствия ответа через 12 и 24 нед терапии ОКЗ.

Пациенты, у которых после 6 мес терапии сохранялась умеренная/высокая активность РА, исходно имели высокие уровни ИЛ17F, ФНОα и ИНФγ. Этим цитокинам, как и ИЛ6, отводится важная роль в патогенезе заболевания. Показано, что применение ТОФА у больных РА с высокой активностью заболевания сопровождается снижением активности болезни и уровня ИЛ17 в сыворотке крови [18], а на фоне успешной терапии УПА наблюдается уменьшение концентрации ИЛ1β [19]. Назначение ТОФА и УПА также приводит к снижению уровня ИНФγ и ФНОα в сыворотке крови пациентов с РА [18, 19]. Увеличение базовой экспрессии генов ФНОα и ИЛ1β в клетках до начала терапии ТОФА отмечалось только у больных РА, не достигших ремиссии после 3 мес применения препарата [21].

Выявленные нами исходно высокие уровни ИЛ4 и ИЛ10 в группе пациентов, не достигших за 6 мес терапии ремиссии/низкой активности, могут быть обусловлены как компенсаторным эффектом в ответ на повышение концентрации провоспалительных молекул (ИЛ17F, ИЛ25, ИЛ33, ФНОα и ИНФγ), так и их двойной (про- и антивоспалительной) ролью в иммунопатогенезе РА.

ИЛ33 участвует в развитии воспаления и иммунной регуляции при РА. Он может быть информативным биомаркером как для прогнозирования риска возникновения РА [22], так и для оценки эффективности лечения [23]. Однако исходные уровни ИЛ33 в подгруппах пациентов с наличием или отсутствием ответа на ТЦЗ существенно не различались [17]. Другие исследователи также не выявили связи между базальной концентрацией ИЛ33 и эффективностью терапии иФНОα и другими ГИБП, включая ТЦЗ [24]. Напротив, в нашем исследовании установлено значение исходной гиперпродукции ИЛ33 для прогнозирования сохраняющейся через 6 мес умеренной/высокой активности РА. Исследование ИЛ33 на момент начала терапии являлось полезным тестом, позволяющим разграничить умеренную/высокую активность РА от ремиссии/низкой активности после 6 мес лечения.

Наши данные в определенной степени согласуются с предложенной ранее российскими исследователями прогностической моделью оценки активности РА на основании иммунологического многопараметрического диагностического индекса активности [15]. Отдельные из исследованных нами цитокинов, в частности ИЛ1β и ФНОα, являются неотъемлемой частью этого индекса. Однако в настоящей работе наибольшее прогностическое значение для разграничения групп больных РА в зависимости от эффективности терапии установлено только для исходной гиперпродукции ИЛ33, который не изучался в исследовании А.А. Новикова и соавт. [15].

Полагают, что при прогнозировании эффективности терапии РА целесообразно учитывать ряд параметров, включая воздействие факторов окружающей среды, преимущественно инфекций [7], которые вносят существенный вклад в формирование фенотипов/эндотипов РА на всех стадиях болезни [11]. Возможно, в многопараметрический индекс оценки активности РА следует включать и определение ИЛ33, являющегося классическим сигнализатором опасности при воздействии факторов внешней среды (инфекций) на организм человека.

В целом при РА прогностическое значение исследования каждого цитокина в отношении эффективности применения иИЛ6 и/или иJAK имеет существенные различия и зависит от длительности лечения. Высокие уровни ИЛ10, ИЛ17F, ФНОα, ИНФγ и ИЛ33 в сыворотке крови больных на момент начала лечения позволяют прогнозировать снижение эффективности ГИБП и тсБПВП только через 6 мес терапии.

**Заключение.** Наша работа носила поисковый характер, без проведения формальной оценки размеров выборок и поправки на множественное сравнение, в связи с чем полученные результаты/тенденции должны быть подтверждены в будущих исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3
2. Насонов ЕЛ. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. Терапевтический архив. 2025;97(5):401-411.
Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(5):401-411. (In Russ).
3. Cubberley C, Maharaj A. Global RA treatment recommendations: An update from the various international societies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025 Mar;39(1):102019. doi: 10.1016/j.berh.2024.102019.
4. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):631-7. doi: 10.1136/ard.2009.123919.
5. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic

drugs: 2025 update. *Ann Rheum Dis.* 2026 Jun;85(6):991-1009. doi: 10.1016/j.ard.2026.01.023.
6. Лила АМ, Древаль РО, Дубинина ТВ и др. Анализ структуры потребления и барьеров для доступности генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях в Российской Федерации. Современная ревматология. 2026;20(1):13-22.
Lila AM, Dreval RO, Dubinina TV, et al. Analysis of the structure of use and barriers to access to biologic disease-modifying antirheumantic drugs and selective immunosuppressants in immune-mediated inflammatory rheumatic diseases in the Russian Federation. *Modern Rheumatology Journal.* 2026;20(1):13–22. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2026-1-13-22.
7. Котовская МА, Никишина НЮ, Олюнин ЮА. Персонифицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4-17.
Kotovskaya MA, Nikishina NYu, Olyunin YuA. Personalized medicine: Predictors for the efficiency of biological agent therapy for rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):4-17. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2017-2-4-17.
8. Sauve E, Barnabe C. The Usual Suspects: Established and emerging predictor variables for remission in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2026 Feb 1;53(2):126-133. doi: 10.3899/jrheum.2025-0476.
9. Борисова МА, Лукина ГВ, Сигидин ЯА и др. Влияние абатацепта на динамику биомаркеров крови у больных ревматоидным артритом. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):368-375.
Borisova MA, Lukina GV, Sigidin YaA, et al. The effect of abatacept on blood biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2017;55(4):368-375 (In Russ.).
10. Баранов АА, Лапкина НА, Абайтова НЕ и др. Прогноз эффективности терапии ингибиторами интерлейкина 6 и янус-киназ у больных ревматоидным артритом: значение общепринятых клинических и лабораторных показателей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2026;10(3):136-145.
Baranov AA, Lapkina NA, Abaitova NE, et al. Predicting therapeutic efficacy of IL-6 and Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the role of conventional clinical and laboratory parameters. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie.* 2026;10(3):136-145 (in Russ.).
11. 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.* 2023;61(4):397-420. (In Russ.).
12. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm (2020).* 2024 Mar 10;5(3):e509. doi: 10.1002/mco2.509.
13. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиция интерлейкина-6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-599.
Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2017;55(6):590-599 (In Russ.).
14. Насонов ЕЛ, Файст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). Научно-практическая ревматология. 2022;60(5):505-518.
Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2022;60(5):505-518 (In Russ.).
15. Новиков АА, Александрова ЕН, Герасимова АН и др. Применение многопараметрического анализа лабораторных биомаркеров для оценки активности ревматоидного артрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):591-595.
Novikov AA, Aleksandrova EN, Gerasimova AN, et al. Use of multiparameter analysis of laboratory biomarkers to assess rheumatoid arthritis activity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015;53(6):591-595. (In Russ.).
16. Shimamoto K, Ito T, Ozaki Y, et al. Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2013 Jul;40(7):1074-81. doi: 10.3899/jrheum.121389.
17. Choi IA, Lee SJ, Park W, et al. Effects of tocilizumab therapy on serum interleukin-33 and interleukin-6 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arch Rheumatol.* 2018 Mar 23;33(4):389-394. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6753.
18. Li Y, Yuan L, Yang J, et al. Changes in serum cytokines may predict therapeutic efficacy of tofacitinib in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm.* 2019 Oct 24:2019:5617431. doi: 10.1155/2019/5617431.
19. Sornasse T, Sokolove J, McInnes I. Treatment with upadacitinib results in the normalization of key pathobiologic pathways in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(suppl 10):522.
20. Авдеева АС, Лисицына ТА, Абрамкин АА и др. Динамика маркеров воспаления и уровня интерлейкина 6 на фоне терапии олокизумабом: результаты одноцентрового рандомизированного контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2026;64(2):160-167.
Avdeeva AS, Lisitsyna TA, Abramkin AA, et al. Dynamics of inflammatory markers and interleukin 6 levels during olokizumab therapy: Results of a single-center randomized controlled trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2026;64(2):160-167. (In Russ.).
21. Маркова ГА, Четина ЕВ, Сатыбалдыев АМ. Прогнозирование эффективности терапии тофацитинибом по экспрессии генов провоспалительных цитокинов и протеаз в культивированных клетках крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(5):22-27.
Markova GA, Chetina EV, Satybaldyev AM. Predicting the efficacy of tofacitinib therapy based on gene expression of proinflammatory cytokines and proteases in cultured blood cells of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(5):22-27. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-5-22-27.
22. Liu R, Wang F, Luo X, et al. The immunomodulatory of interleukin-33 in rheumatoid arthritis: A systematic review. *Clin Immunol.* 2024 Aug:265:110264. doi: 10.1016/j.clim.2024.110264.
23. Liu R. Shen H, Wang W, et al. IL-33 promotes rheumatoid arthritis progression by enhancing pro-inflammatory macrophage development in the synovial microenvironment. *Clin Sci (Lond).* 2026 Mar 11;140(3):359-376. doi: 10.1042/CS20258645.
24. Riviere E, Sellam J, Pascaud J, et al. Serum IL-33 level is associated with auto-antibodies but not with clinical response to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2018 Jun 8;20(1):122. doi: 10.1186/s13075-018-1628-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.05.2026/29.08.2026/01.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

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

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

Лапкина Н.А. https://orcid.org/0000-0003-2692-399X
Баранов А.А. https://orcid.org/0000-0001-7847-1679
Колинько А.А. https://orcid.org/0009-0005-1379-8511
Абайтова Н.Е. https://orcid.org/0000-0002-8846-0401
Левшин Н.Ю. https://orcid.org/0000-0003-4846-4931
Коновалов К.М. https://orcid.org/0009-0000-6641-7544
Щербакова М.Л. https://orcid.org/0000-0003-4328-4632
Горджеладзе Х.Г. https://orcid.org/0000-0003-2392-6554
Насонов Е.Л. https://orcid.org/0000-0002-1598-8360

BY 4.0



# Эффективность и профиль безопасности биоаналогичного препарата устекинумаб: данные фазы III клинического исследования

**Потекаев Н.Н.[1], Лила А.М.[2,3], Разнатовский К.И.[4], Коротаева Т.В.[2], Кохан М.М.[5], Бакулев А.Л.[6], Антонова Ю.В.[7], Бугрова О.В.[8], Виноградова И.Б.[9], Владимирова И.С.[10], Вылегжанина О.А.[11], Гивировский С.Е.[12], Гладковский Д.А.[13], Дорошева С.В.[13], Евдокимов В.В.[14], Евстафьев С.В.[15], Един А.С.[16], Заславский Д.В.[17], Зиганшин О.Р.[18], Ковалева Ю.С.[19], Корсакова Ю.Л.[2], Зильберберг Н.В.[5], Кошкин С.В.[20], Лазарева С.Г.[21], Летяева О.И.[22], Микерина О.М.[23], Молочкова Ю.В.[24], Мосесова Н.С.[25], Охлопков В.А.[26], Патрушев А.В.[27], Пелых Т.А.[28], Перламутров Ю.Н.[14], Пономаренко А.А.[29], Потапова А.С.[30], Сонин Д.Б.[31], Фитилев С.Б.[32], Халилов Б.В.[33], Хмелевская О.А.[34], Юновидова А.А.[35], Ахтямова-Гивировская Н.Е.[36], Агафонова А.А.[36], Хамитов Р.А.[36], Маркова О.А.[36], Загоруйко Е.И.[36]**

*[1]ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]ООО «Мединет», Санкт-Петербург; [5]ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург; [6]ООО «СБ клиника косметологии», Саратов; [7]ООО «Куратор», Санкт-Петербург; [8]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург; [9]ГУЗ Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск; [10]ООО «Институт медицинских исследований», Санкт-Петербург; [11]ООО «Медицинский центр «Здоровая Семья», Новосибирск; [12]ООО «Доступная поликлиника», Мурино; [13]ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», Липецк; [14]ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва; [15]ОГБУЗ «Смоленский кожно-венерологический диспансер», Смоленск; [16]ООО «АрсВитэ Северо-Запад», Санкт-Петербург; [17]ООО «Медицинские Технологии», Санкт-Петербург; [18]ГБУЗ «Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер», Челябинск; [19]ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; [20]ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров; [21]ООО «Энергия здоровья», Санкт-Петербург; [22]ООО «Экология здоровья», Челябинск; [23]ООО «Интерлейкин», Санкт-Петербург; [24]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва; [25]ООО «Семейная поликлиника №4, Королев; [26]ООО «Олла-Мед», Москва; [27]ООО «Международный медицинский центр», Санкт-Петербург; [28]ООО «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург; [29]ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург; [30]ЧМУ «Евромедсервис», Санкт-Петербург; [31]ГБУ РО «Областной клинический кожно-венерологический диспансер», Рязань; [32]ГБУЗ города Москвы «Городская поликлиника №2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва; [33]ООО «Медицинский центр «Азбука Здоровья», Казань; [34]ООО «Альянс Биомедикал – Уральская Группа», Ижевск; [35]ООО «Клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна», Санкт-Петербург; [36]АО «Генериум», Москва*

*[1]Россия, 119071, Москва, Ленинский просп., 17; [2]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 197136, Санкт-Петербург, ул. Ленина, 34А; [5]Россия, 620076, Екатеринбург, ул. Щербакова, 8; [6]Россия, 410012, Саратов, ул. Челюскинцев, 148; [7]Россия, 191144, Санкт-Петербург, ул. Старорусская, 5/3Б; [8]Россия, 460014, Оренбург, ул. Советская, 6; [9]Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; [10]Россия, 196006, Санкт-Петербург,*

*ул. Коли Томчака, 25А; [11]Россия, 630099, Новосибирск, ул. Коммунистическая, 77; [12]Россия, 188678, Ленинградская область, Мурино, ул. Шоссе в Лаврики, 59, корп. 1; [13]Россия, 398005, Липецк, ул. М. Расковой, 18; [14]Россия, 127006, Москва, Долгоруковская ул., 4; [15]Россия, 214031, Смоленск, ул. Рыленкова, 16А; [16]Россия, 194223, Санкт-Петербург, просп. Тореза, 44, корп. 2А; [17]Россия, 192148, Санкт-Петербург, ул. Невзоровой, 6А; [18]Россия, 454048, Челябинск, ул. Яблочкина, 24; [19]Россия, 656038, Барнаул, просп. Ленина, 40; [20]Россия, 610027, Киров, Владимирская ул., 112; [21]Россия, 194156, Санкт-Петербург, просп. Энгельса, 33А; [22]Россия, 454080, Челябинск, Лесопарковая ул, 6; [23]Россия, 194214, Санкт-Петербург, просп. Тореза, 81, корп. 1А; [24]Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2; [25]Россия, 141060, Московская область, Королев, ул Станционная, 33; [26]Россия, 105554, Москва, 9-я Парковая ул., 8А; [27]Россия, 191123, Санкт-Петербург, пер. Манежный, 14А; [28]Россия, 196143, Санкт-Петербург, просп. Юрия Гагарина, 65А; [29]Россия, 196128, Санкт-Петербург, Варшавская ул., 23, корп. 3А; [30]Россия, 196603, Санкт-Петербург, Пушкин, Красносельское шоссе, 49А; [31]Россия, 390046, Рязань, Спортивная ул., 9; [32]Россия, 117556, Москва, Фруктовая ул., 12; [33]Россия, 420111, Казань, ул. Пушкина, 1/55; [34]Россия, 426061, Ижевск, ул. 10 лет Октября, 89; [35]Россия, 191123, Санкт-Петербург, ул. Рылеева, 24А; [36]Россия, 123112, Москва, ул. Тестовская, 10*

***Цель*** *исследования – оценить результаты клинической разработки биоаналогичного препарата Стилейкин® (АО «Генериум», Россия) и подтвердить его терапевтическую эквивалентность референтному препарату Стелара® («Силаг АГ», Швейцария).*

***Материал и методы.*** *Результаты сравнительного этапа клинического исследования фазы III по оценке эффективности и безопасности препарата Стилейкин® и референтного препарата Стелара® в составе комплексной терапии у пациентов с бляшечным псориазом – ПсО (NCT06488664 clinicaltrials.gov). В анализ включено 422 пациента мужского и женского пола 18–75 лет с подтвержденным диагнозом бляшечного ПсО среднетяжелого или тяжелого течения. Первичной конечной точкой эффективности была доля пациентов, достигших PASI75 через 12 нед, вторичными конечными точками – доля пациентов, достигших PASI50/75/90/100 в течение 60 нед терапии; время достижения PASI50, PASI75, PASI90, PASI100; площадь под кривой (AUC) PASIn в течение 60 нед терапии; доля пациентов, частично ответивших на терапию; изменение BSA, PGA, интенсивности зуда по визуальной аналоговой шкале, показателя качества жизни по DLQI по сравнению с исходным уровнем в течение 60 нед терапии; доля пациентов, выбывших из исследования из-за отсутствия терапевтического ответа.*

*При анализе безопасности оценивали нежелательные явления, их связь с исследуемым препаратом / референтным препаратом, частоту развития нежелательных реакций. Оценка параметров иммуногенности выполнена до введения исследуемых препаратов и через 16, 28, 52 и 60 нед терапии.*

***Результаты и обсуждение.*** *Результаты фазы III показали, что в группе препарата Стилейкин на терапию ответили с 56,87% пациентов (95% доверительный интервал, ДИ 49,89–63,6), а в группе референтного препарата Стелара – 60,19% (95% ДИ 53,22–66,78). Разница между группами составила -3,32% (95% ДИ -13,19–6,55), что соответствует заявленным границам признания терапевтической эквивалентности. Сопоставимость биоаналога и референтного препарата подтверждена и показателями вторичных конечных точек эффективности, таких как динамика индекса PASI50/75/90/100, медиана достижения ответа PASI50/75/90/100 и площади под кривой (AUC) достижения ответа PASI50/75/90/100. О клиническом улучшении свидетельствуют также показатели индексов BSA, PGA 0/1, данные опросника DLQI и оценка интенсивности кожного зуда. Сопоставимость исследуемого и референтного препаратов продемонстрирована результатами анализа безопасности.*

***Заключение.*** *На основании полученных данных подтверждена клиническая биоаналогичность препарата Стилейкин препарату Стелара.*

***Ключевые слова:*** *устекинумаб; псориаз; индекс тяжести и распространенности псориаза (PASI); площадь поверхности тела (BSA); общая оценка заболевания врачом (PGA); дерматологический индекс качества жизни (DLQI); моноклональное антитело; ингибитор интерлейкина 12/23; рандомизированное исследование; биоаналог.*

***Контакты:*** *Николай Николаевич Потекаев;* ***potekaev@nadc.ru***

***Для цитирования:*** *Потекаев НН, Лила АМ, Разнатовский КИ, Коротаева ТВ, Кохан ММ, Бакулев АЛ, Антонова ЮВ, Бугрова ОВ, Виноградова ИБ, Владимирова ИС, Вылегжанина ОА, Гивировский СЕ, Гладковский ДА, Дорошева СВ, Евдокимов ВВ, Евстафьев СВ, Един АС, Заславский ДВ, Зиганшин ОР, Ковалева ЮС, Корсакова ЮЛ, Зильберберг НВ, Кошкин СВ, Лазарева СГ, Летяева ОИ, Микерина ОМ, Молочкова ЮВ, Мосесова НС, Охлопков ВА, Патрушев АВ, Пелых ТА, Перламутров ЮН, Пономаренко АА, Потапова АС, Сонин ДБ, Фитилев СБ, Халилов БВ, Хмелевская ОА, Юновидова АА, Ахтямова-Гивировская НЕ, Агафонова АА, Хамитов РА, Маркова ОА, Загоруйко ЕИ. Эффективность и профиль безопасности биоаналогичного препарата устекинумаб: данные фазы III клинического исследования. Современная ревматология. 2026;20(5):30–40. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-30-40*

# *Efficacy and safety profile of an ustekinumab biosimilar: results of a phase III clinical trial*

***Potekaev N.N.[1], Lila A.M.[2,3], Raznatovsky K.I.[4], Korotaeva T.V.[2], Kokhan M.M.[5], Bakulev A.L.[6], Antonova Yu.V.[7], Bugrova O.V.[8], Vinogradova I.B.[9], Vladimirova I.S.[10],***

***Vylegzhanina O.A.[11], Givirovsky S.E.[12], Gladkovsky D.A.[13], Dorosheva S.V.[13], Evdokimov V.V.[14], Evstafyev S.V.[15], Edin A.S.[16], Zaslavsky D.V.[17], Ziganshin O.R.[18], Kovaleva Yu.S.[19], Korsakova Yu.L.[2], Zilberberg N.V.[5], Koshkin S.V.[20], Lazareva S.G.[21], Letyaeva O.I.[22], Mikerina O.M.[23], Molochkova Yu.V.[24], Mosesova N.S.[25], Okhlopkov V.A.[26], Patrushev A.V.[27], Pelykh T.A.[28], Perlamutrov Yu.N.[14], Ponomarenko A.A.[29], Potapova A.S.[30], Sonin D.B.[31], Fitilev S.B.[32], Khalilov B.V.[33], Khmelevskaya O.A.[34], Yunovidova A.A.[35], Akhtyamova-Givirovskaya N.E.[36], Agafonova A.A.[36], Khamitov R.A.[36], Markova O.A.[36], Zagoruiko E.I.[36]***

*[1]Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department, Moscow; [2]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [4]Medinet LLC, Saint Petersburg; [5]Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg; [6]SB Cosmetology Clinic LLC, Saratov; [7]Kurator LLC, Saint Petersburg; [8]Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg; [9]Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; [10]Institute of Medical Research LLC, Saint Petersburg; [11]Healthy Family Medical Center LLC, Novosibirsk; [12]Accessible Outpatient Clinic LLC, Murino; [13]Regional Dermatovenereologic Dispensary, Lipetsk; [14]Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow; [15]Smolensk Dermatovenereologic Dispensary, Smolensk; [16]ArsVite North-West LLC, Saint Petersburg; [17]Medical Technologies LLC, Saint Petersburg; [18]Chelyabinsk Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Chelyabinsk; [19]Altai State Medical University, Ministry of Health of Russia, Barnaul; [20]Kirov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kirov; [21]Energy of Health LLC, Saint Petersburg; [22]Health Ecology LLC, Chelyabinsk; [23]Interleukin LLC, Saint Petersburg; [24]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow; [25]Family Outpatient Clinic №4 LLC, Korolev; [26]Olla-Med LLC, Moscow; [27]International Medical Center LLC, Saint Petersburg; [28]Eco-Safety Research Center LLC, Saint Petersburg; [29]PiterClinic LLC, Saint Petersburg; [30]Euromedservice Private Medical Institution, Saint Petersburg; [31]Regional Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Ryazan; [32]City Outpatient Clinic №2, Moscow Healthcare Department, Moscow; [33]Azbuka Zdorovya Medical Center LLC, Kazan; [34]Alliance Biomedical – Ural Group LLC, Izhevsk; [35]Pierre Wolkenstein Skin Diseases Clinic LLC, Saint Petersburg; [36]GENERIUM JSC, Moscow*

*[1]17, Leninsky Prospekt, Moscow 119071, Russia; [2]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [4]34A, Lenina Street, Saint Petersburg 197136, Russia; [5]8, Shcherbakova Street, Ekaterinburg 620076, Russia; [6]148, Chelyuskintsev Street, Saratov 410012, Russia; [7]5/3B, Starorusskaya Street, Saint Petersburg 191144, Russia; [8]6, Sovetskaya Street, Orenburg 460014, Russia; [9]7, Tretyego Internatsionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia; [10]25A, Koli Tomchaka Street, Saint Petersburg 196006, Russia; [11]77, Kommunisticheskaya Street, Novosibirsk 630099, Russia; [12]59, Shosse v Lavriki, Build. 1, Murino, Leningrad Region 188678, Russia; [13]18, M. Raskovoy Street, Lipetsk 398005, Russia; [14]4, Dolgorukovskaya Street, Moscow 127006, Russia; [15]16A, Rylenkova Street, Smolensk 214031, Russia; [16]44, Toreza Prospekt, Build. 2A, Saint Petersburg 194223, Russia; [17]6A, Nevzorovoy Street, Saint Petersburg 192148, Russia; [18]24, Yablochkina Street, Chelyabinsk 454048, Russia; [19]40, Lenina Prospekt, Barnaul 656038, Russia; [20]112, Vladimirskaya Street, Kirov 610027, Russia; [21]33A, Engelsa Prospekt, Saint Petersburg 194156, Russia; [22]6, Lesoparkovaya Street, Chelyabinsk 454080, Russia; [23]81, Toreza Prospekt, Build. 1A, Saint Petersburg 194214, Russia; [24]61/2, Shchepkina Street, Moscow 129110, Russia; [25]33, Stantsionnaya Street, Korolev, Moscow Region 141060, Russia; [26]8A, 9th Parkovaya Street, Moscow 105554, Russia; [27]14A, Manezhny Pereulok, Saint Petersburg 191123, Russia; [28]65A, Yuriya Gagarina Prospekt, Saint Petersburg 196143, Russia; [29]23, Varshavskaya Street, Build. 3A, Saint Petersburg 196128, Russia; [30]49A, Krasnoselskoe Shosse, Pushkin, Saint Petersburg 196603, Russia; [31]9, Sportivnaya Street, Ryazan 390046, Russia; [32]12, Fruktovaya Street, Moscow 117556, Russia; [33]1/55, Pushkina Street, Kazan 420111, Russia; [34]89, 10 Let Oktyabrya Street, Izhevsk 426061, Russia; [35]24A, Ryleeva Street, Saint Petersburg 191123, Russia; [36]10, Testovskaya Street, Moscow 123112, Russia*

***Objective:*** *to evaluate the results of the clinical development of the biosimilar Stileikin® (GENERIUM JSC, Russia) and confirm its therapeutic equivalence to the reference product Stelara® (Cilag AG, Switzerland).*

***Material and methods.*** *Results of the comparative stage of a phase III clinical trial evaluating the efficacy and safety of Stileikin® and the reference product Stelara® as part of comprehensive therapy in patients with plaque psoriasis (PsO) are presented (NCT06488664,*

*ClinicalTrials.gov). The analysis included 422 male and female patients aged 18–75 years with a confirmed diagnosis of moderate to severe plaque PsO. The primary efficacy endpoint was the proportion of patients achieving a 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI75) after 12 weeks. Secondary endpoints included the proportion of patients achieving PASI50/75/90/100 during 60 weeks of therapy; time to achievement of PASI50, PASI75, PASI90, and PASI100; area under the curve (AUC) for PASIn over 60 weeks of therapy; proportion of patients with a partial response to treatment; changes from baseline in Body Surface Area (BSA), Physician's Global Assessment (PGA), pruritus intensity according to the visual analog scale, and quality of life according to the Dermatology Life Quality Index (DLQI) during 60 weeks of therapy; and the proportion of patients who discontinued the study because of lack of therapeutic response.*

*The safety analysis included assessment of adverse events, their relationship to the investigational/reference product, and the frequency of adverse reactions. Immunogenicity parameters were assessed before administration of the study drugs and after 16, 28, 52, and 60 weeks of therapy.*

***Results and discussion.*** *The phase III results showed that 56.87% of patients (95% confidence interval, CI 49.89–63.60) responded to treatment in the Stileikin group, compared to 60.19% (95% CI 53.22–66.78) in the reference Stelara group. The between-group difference was -3.32% (95% CI -13.19 to 6.55), which was within the prespecified margins for establishing therapeutic equivalence. Comparability of the biosimilar and reference product was also confirmed by secondary efficacy endpoints, including changes in PASI50/75/90/100, median time to achievement of PASI50/75/90/100 responses, and the area under the curve (AUC) for achievement of PASI50/75/90/100 responses. Clinical improvement was also demonstrated by BSA and PGA 0/1 indices, DLQI questionnaire results, and assessment of pruritus intensity. Comparability of the investigational and reference products was further demonstrated by the safety analysis.*

***Conclusion.*** *Based on the data obtained, clinical biosimilarity of Stileikin to Stelara was confirmed.*

***Keywords:*** *ustekinumab; psoriasis; Psoriasis Area and Severity Index (PASI); Body Surface Area (BSA); Physician's Global Assessment (PGA); Dermatology Life Quality Index (DLQI); monoclonal antibody; interleukin 12/23 inhibitor; randomized trial; biosimilar.*

***Contact:*** *Nikolay Nikolaevich Potekaev;* ***potekaev@nadc.ru***

***For citation:*** *Potekaev NN, Lila AM, Raznatovsky KI, Korotaeva TV, Kokhan MM, Bakulev AL, Antonova YuV, Bugrova OV, Vinogradova IB, Vladimirova IS, Vylegzhanina OA, Givirovsky SE, Gladkovsky DA, Dorosheva SV, Evdokimov VV, Evstafyev SV, Edin AS, Zaslavsky DV, Ziganshin OR, Kovaleva YuS, Korsakova YuL, Zilberberg NV, Koshkin SV, Lazareva SG, Letyaeva OI, Mikerina OM, Molochkova YuV, Mosesova NS, Okhlopkov VA, Patrushev AV, Pelykh TA, Perlamutrov YuN, Ponomarenko AA, Potapova AS, Sonin DB, Fitilev SB, Khalilov BV, Khmelevskaya OA, Yunovidova AA, Akhtyamova-Givirovskaya NE, Agafonova AA, Khamitov RA, Markova OA, Zagoruiko EI. Efficacy and safety profile of an ustekinumab biosimilar: results of a phase III clinical trial. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):30–40 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-30-40*

Псориаз (ПсО) относится к наиболее распространенным заболеваниям кожи, которым страдает 1–2% населения мира [1]. По данным статистики, в Российской Федерации распространенность ПсО в 2021 г. составляла 243,7 случая на 100 тыс. населения, заболеваемость – 59,3 на 100 тыс. [2].

Устекинумаб (УСТ) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело класса $IgG_{1k}$ с высокой специфичностью к субъединице p40 интерлейкина (ИЛ) 12 и 23 человека. УСТ одобрен для лечения взрослых и детей с умеренной и тяжелой формами бляшечного ПсО или активным псориатическим артритом (ПсА), для лечения взрослых с болезнью Крона, язвенным колитом [3–5]. Обширный клинический опыт достоверно свидетельствует об эффективности и благоприятном профиле безопасности УСТ [6–10].

Высокая стоимость биологических методов лечения может стать препятствием для доступности биологических препаратов, в том числе УСТ. Применение биоаналогов в качестве приемлемых альтернатив лечения способствует решению данной проблемы, в том числе более конкурентному ценообразованию.

В статье представлены результаты клинического исследования фазы III, посвященного сравнительной оценке эффективности и безопасности препарата Стилейкин® (АО «Генериум», Россия) и референтного препарата Стелара® «Силаг АГ», Швейцария) в составе комплексной терапии у пациентов с бляшечным ПсО (NCT06488664 clinicaltrials.gov). Препарат Стилейкин, разработанный в качестве биоаналога препарата Стелара, показал высокую степень сопоставимости по данным доклинических исследований, что послужило основанием для продолжения клинической разработки биоаналога.

**Цель** работы – изучение сопоставимости по эффективности, безопасности и иммуногенности препаратов Стилейкин и Стелара у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами бляшечного ПсО по результатам клинического исследования фазы III.

**Материал и методы.** В исследование фазы III включены пациенты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 75 лет на момент подписания формы информированного согласия с документально подтвержденным диагнозом бляшечного ПсО среднетяжелого или тяжелого течения, соответствовавшие *критериям включения*: индекс тяжести и распространенности ПсО (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) ≥12, площадь поражения поверхности тела (Body Surface Area, BSA) ≥10%, общая оценка заболевания врачом (Physician's Global Assessment, PGA) ≥3 (по шкале от 0 до 4). У пациентов отсутствовал клинический эффект от применения системных методов терапии, в частности ретиноидами с/без УФ-излучения, метотрексатом (МТ), циклоспорином А, генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), отличными от УСТ, который определялся как отсутствие улучшения по крайней мере на 50% по шкале PASI в течение ≥3 мес. Во время исследования пациенты могли продолжать терапию ПсА в стабильной дозе, если они получали симптоматическую и базисную терапию на момент включения в исследование в течение ≥4 нед до скрининга: преднизолон ≤10 мг/сут или иные пероральные глюкокортикоиды (ГК) в эквивалентной дозе, нестероидные противовоспалительные препараты, МТ ≤15 мг/нед, сульфасалазин (СУЛЬФ) 2,0 г/сут.

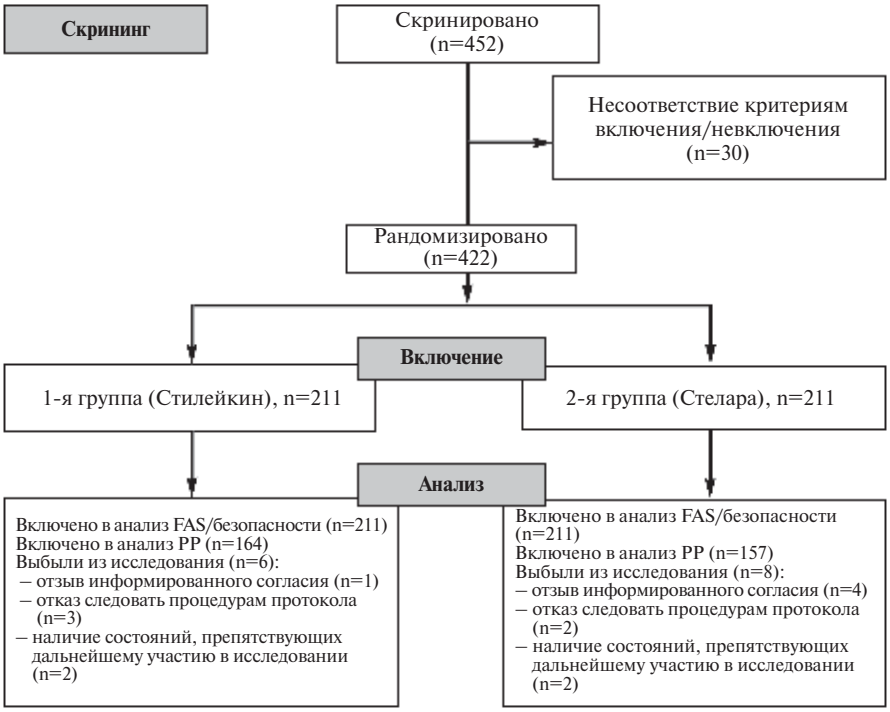



**Рис. 1.** *Распределение пациентов в клиническом исследовании фазы III*
**Fig. 1.** *Patient disposition in the phase III clinical trial*

Основными *критериями невключения* были: наличие других, отличных от бляшечного, форм ПсО, кроме сопутствующего ПсА; распространение воспалительного процесса с вовлечением желудочно-кишечного тракта, органа зрения, скелетно-мышечных структур; терапия ингибиторами фактора некроза опухоли α или любыми другими ГИБП в течение 3 мес до рандомизации; применение других системных методов терапии в течение 1 мес до рандомизации; наличие в анамнезе заболевания, связанного с накоплением иммунных комплексов, что могло бы исказить оценку эффективности терапии УСТ; наличие системных инфекций, активных на момент включения или в течение 14 дней до включения в исследование; наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые могли бы подвергнуть риску безопасность пациента; положительная/сомнительная проба с туберкулезным аллергеном или туберкулез в анамнезе; положительные результаты анализов на гепатиты B, C, ВИЧ, сифилис; проведение иммунизации живой или живой ослабленной вакциной в течение 1 мес до введения первой дозы исследуемого препарата; терапия УСТ или любая терапия в анамнезе, направленная на ИЛ12 или ИЛ23.

***Процедуры исследования***

Исследование состояло из периода скрининга; активно контролируемого этапа на протяжении 28 нед, в ходе которого пациенты получали исследуемый препарат Стилейкин или препарат сравнения Стелара; неконтролируемого этапа в течение последующих 28 нед, во время которого все пациенты получали исследуемый препарат Стилейкин; периода наблюдения в течение 8 нед. Исследуемый/референтный препарат вводился подкожно в дозе 45 мг. Вторая инъекция пре-

**Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (FAS-популяция)**
**Table 1. Baseline characteristics of patients (FAS population)**

| Показатель | 1-я группа (Стилейкин), n=211 | 2-я группа (Стелара), n=211 | p |
|---|---|---|---|
| **Демографические данные** | | | |
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 42 [34,5; 52] | 41 [34,5; 51] | 0,5 |
| ИМТ, кг/м$^2$, M±SD | 27,23±4,05 | 27,22±4,52 | 0,98 |
| Пол (мужчины), n (%) | 135 (64) | 138 (65,4) | 0,84 |
| Продолжительность основного заболевания >5 лет, n (%) | 183 (86,7) | 184 (87,2) | 0,71 |
| МТ на момент включения в исследование, n (%) | 13 (6,16) | 10 (4,74) | 0,68 |
| ГК на момент включения в исследование, n (%) | 1 (0,47) | 1 (0,47) | 0,37 |
| СУЛЬФ на момент включения в исследование, n (%) | 4 (1,9) | 2 (0,95) | 0,68 |
| **Активность заболевания** | | | |
| PASI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 25,8 [19,2; 32,55] | 27 [20,3; 32,6] | 0,5 |
| BSA, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 33,4 [24,15; 44,05] | 34,4 [26,2; 46,65] | 0,28 |
| Оценка зуда пациентом по ВАШ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6,5 [4,75; 8] | 6,5 [4,75; 8] | 0,6 |
| PGA 0/1, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 3 [3; 3] | 3 [3; 3] | 0,65 |
| DLQI, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 14 [10; 19] | 14 [10; 19] | 0,82 |
| **Предшествующая терапия ПсО** | | | |
| ГК топического действия, n (%) | 117 (55,45) | 124 (58,77) | |
| МТ, n (%) | 71 (33,65) | 84 (40,28) | |
| ГК системного действия, n (%) | 20 (9,48) | 17 (8,06) | |
| Иные цитостатики и иммунодепрессанты, n (%) | 30 (14,22) | 34 (16,11) | 0,85 |
| Селективные иммунодепрессанты, n (%) | 2 (0,94) | 2 (0,94) | |
| ГИБП, n (%) | 30 (14,22) | 24 (11,36) | |
| Фототерапия, n (%) | 63 (29,9) | 70 (33,2) | |

**Примечание.** ИМТ – индекс массы тела.

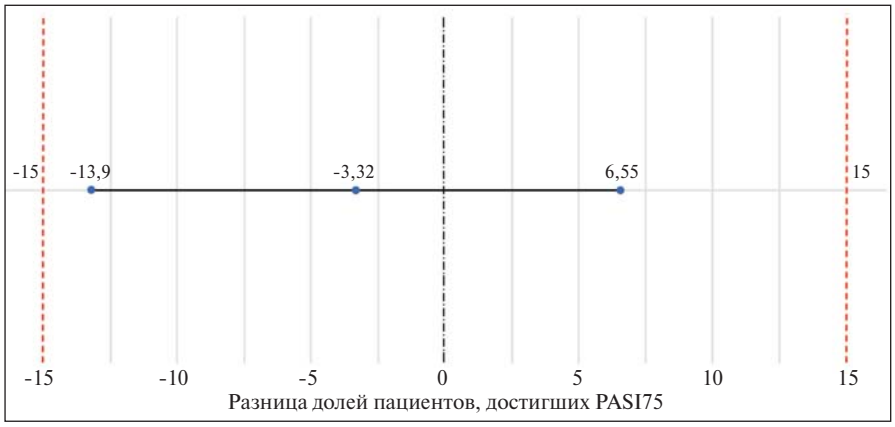



**Рис. 2.** *Результат анализа эквивалентности двух препаратов по первичной конечной точке эффективности (PASI75), %*
**Fig. 2.** *Results of the equivalence analysis of the two products according to the primary efficacy endpoint (PASI75), %*

парата проводилась через 4 нед после первой, последующие – каждые 12 нед. Пациентам, у которых клиническая эффективность препарата при применении каждые 12 нед была выражена недостаточно (ответ PASI <50% или ответ 50%≤PASI<75% и дерматологический индекс качества жизни – Dermatology Life Quality Index, DLQI >5 баллов, оценка проводилась не ранее 16-й недели терапии), дозу повышали до 90 мг каждые 12 нед. Если такой режим дозирования был неэффективен, дозу препарата 90 мг вводили каждые 8 нед. В качестве первичной конечной точки оценена доля пациентов, достигших PASI75 через 12 нед. Вторичные конечные точки эффективности включали: долю пациентов, достигших PASI50/75/90/100 в течение 60 нед терапии; время достижения PASI50, PASI75, PASI90, PASI100; площадь под кривой (AUC) PASIn в течение 60 нед терапии; долю пациентов, частично ответивших на терапию (т. е. достигших улучшения ≥50% но <75% по шкале PASI по сравнению с исходным уровнем); изменение BSA, PGA, интенсивности зуда по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показателя качества жизни по DLQI по сравнению с исходным уровнем в течение 60 нед терапии; долю пациентов, которые выбыли из исследования из-за отсутствия достаточного терапевтического ответа.

При анализе безопасности учитывали частоту развития, степень тяжести, серьезность, значимость нежелательных явлений (НЯ), их причинно-следственную связь с применением исследуемого препарата / референтного препарата, частоту развития нежелательных реакций (НР). Оценка параметров иммуногенности выполнена до введения исследуемых препаратов и через 16, 28, 52 и 60 нед терапии.

Оценка терапевтической эквивалентности исследуемого и референтного препаратов проводилась с учетом границы эквивалентности на уровне 15%, как половина от ранее выявленной разницы плацебо-контролируемого эффекта [11]. При ожидаемой доле ответивших в обеих группах, равной 63,3%, в исследование необходимо было включить не менее 422 пациентов с учетом возможного досрочного выбывания и отсутствия невалидности данных по оценке первичной конечной точки эффективности на уровне 15%.

*Статистический анализ результатов*. Участники исследования с помощью электронной системы рандомизации Interactive Web Response System были распределены в две группы в соотношении 1:1. Анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения Stata версии 14.

При проведении статистического анализа планировалось изучить три популяции пациентов: все пациенты (Full Analysis Set population, FAS-популяция); пациенты, завершившие исследование без значительных отклонений от протокола (Per Protocol population, PP-популяция), и все пациенты, получившие как минимум однократное введение исследуемого или референтного препарата (популяция безопасности). Основной популяцией для оценки эффективности препарата по первичной и вторичным конечным точкам являлась FAS-популяция.

Для проверки гипотезы эквивалентности препаратов по данным оценки основного показателя эффективности (доли участников, достигших PASI75 через 12 нед терапии) 95% до- верительный интервал (ДИ) сравнивался с двусторонней границей 15%. Дополнительно было проведено построение модели логистической регрессии для учета различных ковариат (пол, возраст, данные анамнеза, масса тела, продолжительность заболевания, наличие ПсА). Для каждой ковариаты приведена оценка отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ для ОШ.

Для сравнения вторичных конечных точек, представляющих собой категориальные параметры эффективности, использован $\chi^2$-критерий или точный тест Фишера. Также возможно было построение модели логистической регрессии с включением в качестве независимой переменной группы, пола, возраста пациента, данных анамнеза и др. Для количественных данных применяли методы описательной статистики. Межгрупповое сравнение проводили с помощью t-теста либо теста Манна–Уитни. Для анализа данных типа «время до наступления события» (время достижения PASI50/75/90/100) использовали метод Каплана–Мейера и регрессию Кокса; для сравнения кривых Каплана–Мейера между группами пациентов – лог-ранг-тест. В модели также учтены различные ковариаты.

Кодировка НЯ проводилась в соответствии со словарем медицинских терминов для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для каждого НЯ/серьезного НЯ (СНЯ) представлены абсолютное количество и доля пациентов с развитием того или иного НЯ. Для сравнительной оценки частоты образования антилекарственных антител (АЛА) был использован $\chi^2$-критерий или точный тест Фишера.

**Результаты.** Данное исследование проведено в период с июля 2023 г. по декабрь 2024 г. Было скринировано 452 пациента, 422 из которых соответствовали всем критериям включения/невключения и были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы. Досрочно из исследования выбыли 14 пациентов: 6 пациентов в 1-й группе (Стилейкин) и 8 во 2-й группе (Стелара). При проведении анализа полученных данных было изучено три популяции пациентов: 422 пациента (по 211 пациентов в каждой группе) FAS-популяции и популяции безопасности, 321 (76,1%) пациент (164 – в 1-й группе, 157 – во 2-й группе) PP-популяции (рис. 1).

Большинство пациентов были среднего возраста, мужского пола, имели высокую активность воспалительного

**Таблица 2. Показатели вторичных конечных точек через 60 нед лечения**
**Table 2. Secondary endpoint results after 60 weeks of treatment**

| Вторичные точки эффективности | 1-я группа (Стилейкин), n=211 | | 2-я группа (Стелара), n=211 | | p, FAS (PP) |
|---|---|---|---|---|---|
| | FAS | PP | FAS | PP | |
| **PASI** | | | | | |
| PASI50, n (%) | 206 (97,63) | 164 (100) | 207 (98,1) | 157 (100) | 1,0 (1,0) |
| PASI75, n (%) | 197 (93,36) | 158 (96,34) | 202 (95,73) | 154 (98,09) | 0,52 (0,5) |
| PASI90, n (%) | 175 (82,94) | 145 (88,41) | 170 (80,57) | 130 (82,8) | 0,76 (0,16) |
| PASI100, n (%) | 115 (54,5) | 99 (60,37) | 103 (48,82) | 82 (52,23) | 0,42 (0,145) |
| AUC PASI50, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1633,35 [1131,462; 2615,475] | 1594,8 [1115,363; 2467,775] | 1632,4 [1132,75; 2671,4] | 1535,85 [1113,3; 2663,35] | 0,82 (0,94) |
| AUC PASI75, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1588,05 [1111,05; 2472,5] | 1573,4 [1098,938; 2335,675] | 1574,85 [1117,775; 2637,438] | 1525,35 [1113,07; 2637,43] | 0,99 (0,92) |
| AUC PASI90, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1538,85 [1071; 2077,225] | 1516,2 [1069,6; 2059,3] | 1454 [1046,9; 2212,95] | 1427,525 [1000,062; 2123,25] | 0,72 (0,55) |
| AUC PASI100, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1437,8 [1033,1; 1840,525] | 1437,8 [1037,475; 1840,525] | 1294,3 [890,8; 1717,3] | 1301,65 [900,96; 1721,52] | 0,12 (0,12) |
| 50% ≤PASI< 75%, n (%) | 9 (4,27) | 6 (3,66) | 5 (2,37) | 3 (1,91) | 0,52 (0,5) |
| **BSA** | | | | | |
| Исходный уровень, Me [25-й; 75-й перцентили] | 33,7 [24,05; 44,7] | 33 [24,03; 44,98] | 34,9 [26,4; 46,25] | 34,8 [25,95; 46] | 0,33 (0,41) |
| Через 60 нед лечения, Me [25-й; 75-й перцентили] | 0 [0; 2] | 0 [0; 1,45] | 0,1 [0; 3] | 0 [0; 2,4] | 0,2 (0,2) |
| **PGA 0/1** | | | | | |
| Исходный уровень, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 3 [3; 3] | 3 [3; 3] | 3 [3; 3] | 3 [3; 3] | 0,65 (0,69) |
| Через 60 нед лечения, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 0 [0; 1] | 0 [0; 1] | 0 [0; 1] | 0 [0; 1] | 0,2 (0,2) |
| **Интенсивность зуда** | | | | | |
| Исходный уровень, ВАШ, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 7 [5; 8] | 7 [4,62; 8,5] | 7 [5; 8] | 7 [5; 8] | 0,75 (0,78) |
| Через 60 нед лечения, ВАШ баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 0 [0; 1,5] | 0 [0; 1] | 0 [0; 1,5] | 0 [0; 1] | 0,58 (0,58) |
| **DLQI** | | | | | |
| Исходный уровень, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 14 [10; 20] | 14 [10; 20] | 15 [10; 19,5] | 15 [9,8; 20] | 0,84 (0,95) |
| Через 28 нед лечения, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 0 [0; 2] | 0 [0; 1] | 0 [0; 2] | 0 [0; 1] | 0,95 (0,95) |

**Примечание.** Значение p указано как для FAS-, так и для PP-популяции.

**Таблица 3. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ (>5%) по классам систем органов (SOC), согласно классификации MedDRA, на фоне применения исследуемых препаратов, n (%)**
**Table 3. Proportion of patients with reported adverse events (AEs; >5%) by System Organ Class (SOC), according to the MedDRA classification, during treatment with the study drugs, n (%)**

| SOC | 1-я группа (Стилейкин), n=211 | 2-я группа (Стелара), n=211 | p-value |
|---|---|---|---|
| Инфекции и инвазии | 77 (36,49) | 88 (41,71) | 0,26 |
| Лабораторные и инструментальные данные | 41 (19,43) | 31 (14,69) | 0,83 |
| Нарушения со стороны нервной системы | 30 (14,22) | 27 (12,8) | 0,39 |
| Желудочно-кишечные нарушения | 24 (11,37) | 23 (10,9) | 0,55 |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | 24 (11,37) | 25 (11,85) | 0,62 |
| Нарушения со стороны органов дыхания | 15 (7,11) | 14 (6,64) | 0,98 |
| Нарушения со стороны сердца | 14 (6,64) | 6 (2,84) | 0,62 |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | 11 (5,21) | 5 (2,37) | 0,17 |
| Нарушения обмена веществ и питания | 11 (5,21) | 10 (4,74) | 0,93 |

процесса, до начала терапии УСТ получали различные базисные противовоспалительные препараты, в том числе МТ, и ГК без достаточного эффекта (табл. 1). Все пациенты были европеоидной расы. У пациентов зарегистрирован ряд коморбидных состояний: артериальная гипертензия, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет. До 30% пациентов, включенных в исследование, получали ГИБП с недостаточным эффектом.

Проведенный анализ не выявил значимых различий между группами по исходным базовым характеристикам.

***Эффективность***

Анализ полученных данных показал, что доля ответивших на терапию в 1-й группе составила 56,87% (95% ДИ 49,89–63,6), а во 2-й группе – 60,19% (95% ДИ 53,22–66,78). Разница между группами равнялась -3,32% (95% ДИ -13,19–6,55).

Таким образом, верхняя и нижняя границы двустороннего 95% ДИ для разницы долей пациентов, достигших PASI75 через 12 нед терапии, не пересекают установленную границу эквивалентности ±15% (рис. 2). Результаты анализа эффективности в PP-популяции подтверждают данные, полученные в FAS-популяции.

При оценке ковариат показано, что наличие ПсА уменьшало вероятность достижения PASI75 в течение 12 нед терапии (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,31–0,81; p=0,005).

Результаты вторичных конечных точек эффективности также указывают на клиническую сопоставимость исследуемых препаратов (табл. 2).

В обеих группах медиана достижения PASI50 составила 56 дней (p=0,99), PASI75 – 84 дня (p=1,0), PASI90 – 140 дней (p=0,91). По данным кривых Каплана–Мейера, медиана достижения PASI100 равнялась 307 и 305 дням соответственно (p=0,80). Результаты регрессии Кокса для данных по времени достижения ответов PASI показали, что шансы достижения PASI50, PASI75, PASI90 и PASI100 в периоде наблюдения до 457 дней были сопоставимы в группах терапии. Анализ скорректированного отношения рисков (ОР) для ковариат (вид терапии, пол, возраст, ИМТ, давность первых симптомов ПсО, наличие ПсА и предшествующая терапия ГИБП) продемонстрировал, что повышение ИМТ, наличие ПсА, предшествующая терапия ГИБП снижают шансы на достижение ответа PASI.

В процессе терапии УСТ у подавляющего большинства пациентов обеих групп было достигнуто значительное снижение распространенности ПсО, зарегистрированное также по показателям BSA, PGA 0/1 и интенсивности зуда. Согласно данным шкалы DLQI, к моменту окончания исследования у большинства пациентов заболевание не оказывало влияния на качество жизни (см. табл. 2).

***Безопасность***

Доли пациентов с наиболее частыми НЯ (>5%), зарегистрированными по классам систем органов (System Organ Class, SOC), представлены в табл. 3.

Среди инфекций наиболее часто регистрировались инфекции дыхательных путей. К основным лабораторным и инструментальным изменениям относились повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), температуры тела, артериального давления. Среди нарушений со стороны нервной системы лидировала головная боль. Наиболее частыми желудочно-кишечными нарушениями оказались диарея, зубная боль, диспепсия, абдоминальная боль и тошнота. Большинство нарушений со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани составили боль в спине, артралгии и миалгия. Среди нарушений со стороны органов дыхания преобладали кашель и боль в ротоглотке. Среди нарушений со стороны сердца зарегистрированы единичные случаи аритмии, брадикардии, нарушения атриовентрикулярной проводимости. Из общих расстройств зафиксированы единичные случаи НЯ, преимущественно в виде пирексии и астении.

Доля пациентов с НР составила 14,22% в обеих группах. Наиболее распространенные НР в двух группах относились к классам «лабораторные и инструментальные данные», «инфекции и инвазии», «нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки», «нарушения со стороны нервной системы», «нарушения со стороны крови и лимфатической системы» (рис. 3). Со стороны крови и лимфатической системы зарегистрированы единичные случаи анемии, нейтропении,

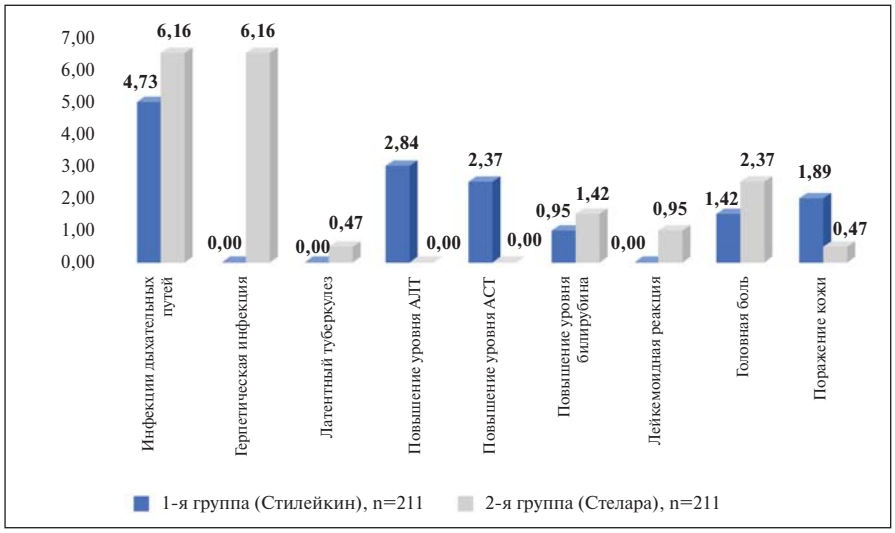



**Рис. 3.** *Доля пациентов с зарегистрированными НР по предпочтительным терминам (Preferred Term, PT, согласно классификации MedDRA) на фоне применения исследуемых препаратов, %*

**Fig. 3.** *Proportion of patients with reported adverse reactions by Preferred Term (PT, according to the MedDRA classification) during treatment with the study drugs, %*

лимфопении, лейкопении, лейкоцитоза, тромбоцитопении.

Анализ НЯ по степени тяжести показал, что большинство НЯ были легкой степени: 358 (80,45%) НЯ в 1-й группе и 346 (83,78%) во 2-й. НЯ тяжелой степени зарегистрированы у 5 (2,37%) пациентов в 1-й группе: острый панкреатит (0,47%), ожирение (0,47%), артериальная гипертензия (0,47%), гиперхолестеринемия (0,95%) и у 7 (3,32%) пациентов во 2-й группе: синдром баугиниевой заслонки (0,47%), двусторонняя пневмония (0,47%), инфекция дыхательных путей (0,47%), повышение уровня трансаминаз (0,94%), гиперхолестеринемия (0,47%), синусовая брадикардия (0,47%). Данные НЯ связи с препаратом не имели.

Было выявлено 13 СНЯ: 6 СНЯ у 4 (1,9%) пациентов в 1-й группе и 7 СНЯ у 7 (3,32%) пациентов во 2-й группе. Связи между зарегистрированными СНЯ и приемом изучаемого препарата также не обнаружено. Зарегистрированные СНЯ относились к следующим «классам систем органов» (SOC) словаря MedDRA: «инфекции и инвазии» – 2 (0,95%) в 1-й группе и 1 (0,47%) во 2-й, «желудочно-кишечные нарушения» – соответственно 1 (0,47%) и 1 (0,47%), «нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей» – 1 (0,47%) в 1-й группе, «нарушения со стороны нервной системы» – 1 (0,47%) в 1-й группе и 1 (0,47%) во 2-й, «лабораторные и инструментальные данные» – 1 (0,47%) во 2-й группе, «хирургические и медицинские процедуры» – 1 (0,47%) в 1-й группе, «нарушения со стороны сердца» – 1 (0,47%) во 2-й группе, «заболевания репродуктивной системы и молочных желез» – 1 (0,47%) в 1-й группе и «беременность, послеродовый период, перинатальные состояния» – 1 (0,47%) в 1-й группе. Четыре СНЯ были оценены как НЯ 3-й степени тяжести: двусторонняя пневмония, острый панкреатит, синдром баугиниевой заслонки, синусовая брадикардия. Одно СНЯ (двусторонняя пневмония) во 2-й группе стало причиной летального исхода.

Большая часть зарегистрированных НЯ завершились полным выздоровлением/разрешением. 272 (61,35%) НЯ в 1-й группе и 267 (64,65%) НЯ во 2-й группе потребовали медикаментозного лечения.

Исходно, до начала терапии УСТ, частота выявления АЛА составила в 1-й группе 1,42% и во 2-й группе 8,53% (p=0,001). В период активно контролируемого этапа исследования во 2-й группе отмечалась статистически значимо более высокая частота формирования АЛА, чем в 1-й группе (p<0,001). Однако после перехода всех пациентов на терапию препаратом Стилейкин во 2-й группе наблюдалась положительная динамика в виде снижения частоты АЛА. Это привело к нивелированию межгрупповых различий, которые на завершающих этапах исследования (недели 52 и 64) не достигали статистической значимости. Анализ титров АЛА как исходно, так и в динамике в период активно контролируемого этапа исследования не показал различий между сравниваемыми группами. К моменту завершения неконтролируемого этапа исследования отмечено снижение титра АЛА в обеих группах. Нейтрализующие АЛА были обнаружены у 3 пациентов, получавших терапию референтным препаратом. У всех пациентов зафиксирован достаточный ответ на терапию. Выявленные нейтрализующие АЛА не оказывали влияния на безопасность применения референтного препарата.

**Обсуждение.** Современная медицина немыслима без разработки биоаналогов, назначение которых зачастую является едва ли не единственной возможностью обеспечить пациента жизненно необходимыми препаратами по доступной цене [12]. В течение нескольких лет после вывода на рынок отечественного биоаналога затраты на его закупку за счет бюджета существенно снижаются [13]. Разработка и исследования биоаналогов в Российской Федерации проводятся в соответствии с международными требованиями с целью доказательства их сопоставимости по показателям качества, безопасности и эффективности с оригинальным препаратом.

В статье представлены результаты сравнительного этапа клинического исследования фазы III по оценке эффективности и безопасности отечественного биоаналога ингибитора ИЛ12/23 у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами бляшечного ПсО с отсутствием клинического эффекта других системных методов терапии.

В исследовании была показана эффективность отечественного биоаналога с благоприятным профилем безопасности. В обеих группах лечение УСТ привело к значительному улучшению. Полученные данные подтверждают, что ИЛ12 и ИЛ23 играют ключевую роль в иммунопатофизиологии ПсО.

Продемонстрирована сопоставимость исследуемых препаратов по первичной конечной точке эффективности – доле пациентов, достигших PASI75 через 12 нед терапии. Полученный 95% ДИ для разницы по доле пациентов с ответом PASI75 через 12 нед лечения находится в пределах заявленных границ признания терапевтической эквивалентности как для FAS-, так и для PP-популяции. Эти данные согласуются с результатами опорных исследований референтного препарата. Объединенный анализ данных исследований PHOENIX 1 и PHOENIX 2 показал, что ответ PASI75 на 12-й неделе был достигнут у 63–74% больных, получавших

УСТ в дозе 45 или 90 мг, независимо от того, проводились ли им ранее традиционная системная терапия, фототерапия или лечение другим биологическим агентом [14]. Более низкий абсолютный процент ответа PASI75 в нашем исследовании по сравнению с результатами исследований PHOENIX, скорее всего, отражает различия в дизайне исследований и характеристиках пациентов. В настоящий анализ были включены пациенты, у которых отсутствовал клинический эффект от применения системных методов терапии, в то время как в исследование референтного препарата PHOENIX были отобраны пациенты независимо от того, получали ли они ранее традиционную системную терапию, фототерапию или другой биологический агент. Хотя доля пациентов, достигших PASI75 через 12 нед терапии, в нашем исследовании была несколько ниже, чем в опорных исследованиях референтного препарата, относительная разница между двумя сравниваемыми группами мала (3,63%) и находится в пределах заранее определенного порога эквивалентности, что и позволяет сделать вывод о терапевтической сопоставимости двух препаратов.

Дополнительно были охарактеризованы предикторы, значимо влияющие на вероятность достижения PASI75 в течение 12 нед терапии. Так, установлено, что наличие у пациента ПсА уменьшает вероятность достижения такого ответа.

Сравнение групп лечения по вторичным конечным точкам эффективности также доказывает клиническую эквивалентность исследуемых препаратов. Сопоставимость эффективности терапии УСТ подтверждена при оценке динамики индекса PASI50/75/90/100 в течение 28 нед лечения, медианы достижения ответа PASI50/75/90/100 и площади под кривой (AUC) достижения ответа PASI50/75/90/100. Клиническое улучшение зафиксировано также на основании показателей BSA, PGA 0/1, DLQI и оценки интенсивности кожного зуда. На протяжении исследования не было пациентов, которые выбыли вследствие недостаточной эффективности лечения.

Препараты Стилейкин и Стелара оказались сопоставимы по изучаемым параметрам безопасности. Общая частота и спектр НЯ в обеих группах пациентов не отличались от аналогичных данных, полученных в основных исследованиях референтного препарата УСТ. Доля пациентов с отклонениями гематологических и биохимических лабораторных показателей была низкой и не различалась между группами. По данным исследований референтного препарата, наиболее частыми НР, возникавшими во время лечения и чаще возникавшими при приеме УСТ, чем плацебо, были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль и артралгии [15]. В исследованиях PHOENIX 1 и PHOENIX 2 не выявлено существенных различий между группами УСТ и плацебо по частоте развития инфекций (22–31% против 20 и 27%), серьезных инфекций (0–0,8% против 0,4 и 0,5%), рака кожи (0–0,2% против 0% в обоих исследованиях) и иных видов рака (0% против 0 и 0,2% в обоих исследованиях) и сердечно-сосудистых событий (0–0,4% против 0% в обоих исследованиях) [8, 15].

Частота обнаружения АЛА была ниже в группе Стилейкина, чем в группе референтного препарата. При этом клинически значимых различий между группами, по данным оценки параметров эффективности, не выявлено. Титры АЛА как исходно, так и в динамике не различались в двух группах. Реакций гиперчувствительности, ассоциированных с развитием АЛА, не зарегистрировано. Наличие в группе референтного препарата нейтрализующих АЛА не оказывало влияния на безопасность применения препарата.

Сильными сторонами данного исследования являются его контролируемый дизайн и достаточная статистическая мощность для демонстрации эквивалентности эффективности биоаналога и оригинального УСТ у пациентов с умеренным и тяжелым бляшечным ПсО. Персонал, назначающий исследуемый препарат, не мог быть заслеплен при назначении лечения ввиду визуальных различий между оригинальным препаратом и биоаналогом, однако маскировка применялась при оценке эффективности терапии. Таким образом, пациенты и исследователи были заслеплены.

**Заключение.** Результаты нашего исследования подтверждают фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность биоаналога УСТ Стилейкина (АО «Генериум», Россия) и оригинального (референтного) лекарственного препарата Стелара («Силаг АГ», Швейцария), а также сопоставимость сравниваемых групп лечения по изучаемым параметрам безопасности.

***Благодарности.*** Авторы выражают благодарность сотруднику центральной лаборатории И.В. Лягоскину, операционному менеджеру проекта Я.Ю. Сегеда, специалисту по управлению данными А.В. Прониной, биостатистику И.А. Короткевичу за сбор и подготовку данных, обсуждение результатов работы, ценные замечания и предложения.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al. Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020 May 28;369:m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
2. https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BF%D1%81%D0%BE%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%B7-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2023/17540
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_en.pdf
4. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761044s010lbl.pdf
5. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3c12f5e7-d4aa-40f8-9d20-ddc84d470983
6. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, et al. Ustekinumab safety in psoriasis, psoriatic arthritis, and Crohn's disease: an integrated analysis of phase II/III clinical development programs. *Drug Saf*. 2019 Jun;42(6):751-768. doi: 10.1007/s40264-019-00797-3.
7. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2.
8. Papp KA, Griffiths CE, Gordon K, et al. Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: final results from 5 years of follow-up. *Br J Dermatol*. 2013 Apr;168(4):844-54. doi: 10.1111/bjd.12214.
9. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun; 73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655.
10. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R,

et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214. doi: 10.1056/NEJMoa1900750.
11. Bilal J, Berlinberg A, Bhattacharjee S, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of the interleukin (IL)-12/23 and IL-17 inhibitors ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, guselkumab and tildrakizumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep;29(6):569-578. doi: 10.1080/09546634.2017.1422591.
12. Kvien TK, Patel K, Strand V. The cost savings of biosimilars can help increase patient access and lift the financial burden of health care systems. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Feb; 52:151939. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.11.009.
13. https://clck.ru/N77Q9.
14. Weber J, Keam SJ. Ustekinumab. *BioDrugs*. 2009;23(1):53-61. doi: 10.2165/00063030-200923010-00006.
15. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17; 371(9625):1665-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60725-4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.08.2026/04.10.2026/07.10.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Финансирование для исследования было предоставлено АО «Генериум». АО «Генериум» отвечало за дизайн исследования, а также за сбор и анализ данных. Решение представить рукопись было принято авторами и одобрено АО «Генериум». Все авторы соответствуют критериям авторства, установленным Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

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

Funding for the study was provided by GENERIUM JSC. GENERIUM JSC was responsible for the study design, as well as data collection and analysis. The decision to submit the manuscript was made by the authors and approved by GENERIUM JSC. All authors meet the authorship criteria established by the International Committee of Medical Journal Editors.

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

Потекаев Н.Н. https://orcid.org/0000-0002-9578-5490
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Коротаева Т.В. https://orcid.org/0000-0003-0579-1131
Кохан М.М. https://orcid.org/0000-0001-6353-6644
Бакулев А.Л. https://orcid.org/0000-0002-1450-4942
Антонова Ю.В. https://orcid.org/0009-0006-5554-0313
Бугрова О.В. https://orcid.org/0000-0001-9478-8916
Виноградова И.Б. https://orcid.org/0000-0001-5052-912X
Владимирова И.С. https://orcid.org/0000-0002-3798-3341
Вылегжанина О.А. https://orcid.org/0000-0001-5098-4093
Гладковский Д.А. https://orcid.org/0009-0009-5142-574X
Дорошева С.В. https://orcid.org/0009-0004-4035-3932
Евдокимов В.В. https://orcid.org/0000-0001-9281-579X
Един А.С. https://orcid.org/0009-0003-9661-4321
Заславский Д.В. https://orcid.org/0000-0001-5936-6232
Зиганшин О.Р. https://orcid.org/0000-0002-5857-0319
Ковалева Ю.С. https://orcid.org/0000-0002-4401-3722
Корсакова Ю.Л. https://orcid.org/0000-0001-5968-2403
Зильберберг Н.В. https://orcid.org/0000-0002-7407-7575
Кошкин С.В. https://orcid.org/0000-0002-6220-8304
Лазарева С.Г. https://orcid.org/0000-0003-0218-060X
Летяева О.И. https://orcid.org/0000-0002-9085-6229
Микерина О.М. https://orcid.org/0009-0002-7288-2287
Молочкова Ю.В. https://orcid.org/0000-0001-9021-6494
Мосесова Н.С. https://orcid.org/0009-0005-7888-4082
Охлопков В.А. https://orcid.org/0000-0002-3515-6027
Патрушев А.В. https://orcid.org/0000-0002-6989-9363
Пелых Т.А. https://orcid.org/0009-0009-2039-1233
Перламутров Ю.Н. https://orcid.org/0000-0002-4837-8489
Пономаренко А.А. https://orcid.org/0009-0002-1186-4317
Потапова А.С. https://orcid.org/0009-0006-8004-2850
Сонин Д.Б. https://orcid.org/0000-0002-4002-4133
Фитилев С.Б. https://orcid.org/0000-0001-8395-419X
Халилов Б.В. https://orcid.org/0000-0001-8863-9754
Хмелевская О.А. https://orcid.org/0000-0002-8487-6338
Юновидова А.А. https://orcid.org/0000-0002-7986-798X
Ахтямова-Гивировская Н.Е. https://orcid.org/0000-0002-4548-7532
Хамитов Р.А. https://orcid.org/0000-0002-1314-894X
Маркова О.А. https://orcid.org 0000-0002-1179-3881
Загоруйко Е.И. https://orcid.org/0000-0002-5976-6444

BY 4.0



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Оценка эффективности и переносимости бенрализумаба при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом

**Решетняк Т.М.[1,2], Воркель Е.Н.[1], Супрун М.Д.[1]**

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

*Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) – редкий системный васкулит, характеризующийся бронхиальной астмой с поздним началом, эозинофилией и васкулитом, поражающим мелкие и средние сосуды. Ингибирование сигнального пути интерлейкина 5 является перспективным подходом к терапии ЭГПА.*

***Цель** исследования – оценить переносимость и эффективность бенрализумаба у пациентов с ЭГПА.*

***Материал и методы.** В одноцентровое наблюдательное исследование включено 13 пациентов 18 лет и старше с достоверным диагнозом ЭГПА, получавших бенрализумаб 30 мг подкожно каждые 4 нед. Медиана продолжительности наблюдения составила 12 [6; 15] мес. Активность заболевания оценивали по индексу BVAS. Комбинированной конечной точкой считали достижение BVAS=0 при дозе преднизолона ≤4 мг/сут. Проанализированы динамика активности заболевания, дозы глюкокортикоидов (ГК), уровня эозинофилов, а также нежелательные явления (НЯ).*

***Результаты и обсуждение.** На фоне терапии медиана BVAS снизилась с 6 [4; 6] до 0 [0; 2] баллов (p<0,001), абсолютного количества эозинофилов – с 0,305 [0,08; 0,52]·10⁹/л до 0 [0; 0] ·10⁹/л, суточной дозы преднизолона – с 5 [5; 10] до 0,625 [0; 1,25] мг/сут (p=0,018); у 61,5% пациентов достигнута доза ≤4 мг/сут, у 38,5% системные ГК полностью отменены. Комбинированная конечная точка достигнута у 38,5% пациентов. В 53,8% наблюдений отменена ингаляционная терапия ГК. НЯ не зарегистрировано.*

***Заключение.** В исследуемой когорте пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА терапия бенрализумабом ассоциировалась со снижением активности заболевания, эффективным контролем респираторных проявлений, практически полной деплецией эозинофилов периферической крови и выраженным стероидсберегающим эффектом при хорошей переносимости.*

***Ключевые слова:** эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; бенрализумаб; интерлейкин 5; эозинофилы.*
***Контакты:** Татьяна Магомедалиевна Решетняк; **reshetnyak.tatjana@yandex.ru***
***Для цитирования:** Решетняк ТМ, Воркель ЕН, Супрун МД. Оценка эффективности и переносимости бенрализумаба при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом. Современная ревматология. 2026;20(5):41–46. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-41-46*

# *Assessment of the efficacy and tolerability of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*

***Reshetnyak T.M.[1,2], Vorkel E.N.[1], Suprun M.D.[1]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*
*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*

*Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is a rare systemic vasculitis characterized by late-onset bronchial asthma, eosinophilia, and vasculitis affecting small- and medium-sized vessels. Inhibition of the interleukin 5 signaling pathway is a promising approach to EGPA therapy.*

***Objective:** to assess the tolerability and efficacy of benralizumab in patients with EGPA.*

***Material and methods.** This single-center observational study included 13 patients aged 18 years and older with a definite diagnosis of EGPA who received benralizumab 30 mg subcutaneously every 4 weeks. The median follow-up duration was 12 [6; 15] months. Disease activity was assessed using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). The composite endpoint was defined as achievement of BVAS=0 with a prednisone dose of ≤4 mg/day. Changes in disease activity, glucocorticoid (GC) dose, eosinophil count, and adverse events (AEs) were analyzed.*

***Results and discussion.** During therapy, the median BVAS decreased from 6 [4; 6] to 0 [0; 2] points (p<0.001), the absolute eosinophil count decreased from 0.305 [0.08; 0.52] ·10⁹/L to 0 [0; 0] ·10⁹/L, and the daily prednisone dose decreased from 5 [5; 10] to 0.625 [0; 1.25] mg/day (p=0.018). A prednisone dose of ≤4 mg/day was achieved in 61.5% of patients, while systemic GCs were completely discontinued in 38.5%. The composite endpoint was achieved in 38.5% of patients. Inhaled GC therapy was discontinued in 53.8% of cases. No AEs were reported.*

***Conclusion.** In the studied cohort of patients with relapsing or refractory EGPA, benralizumab therapy was associated with reduced disease activity, effective control of respiratory manifestations, almost complete depletion of peripheral blood eosinophils, and a pronounced steroid-sparing effect, with good tolerability.*

***Keywords:*** *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; benralizumab; interleukin 5; eosinophils.*
***Contact:*** *Tatiana Magomedalievna Reshetnyak;* ***reshetnyak.tatjana@yandex.ru***
***For citation:*** *Reshetnyak TM, Vorkel EN, Suprun MD. Assessment of the efficacy and tolerability of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):41–46 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-41-46*

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА), ранее известный как синдром Чарджа–Стросс, представляет собой ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) системный васкулит (АНЦА-СВ) [1]. ЭГПА – редкая патология с заболеваемостью 1,7 случая на 1 млн в год и распространенностью 15,6 случая на 1 млн [2]. Заболевание возникает на 4–6-м десятилетии жизни, средний возраст установления диагноза – 49–50 лет [3], хотя сообщалось также о случаях ЭГПА у детей [4]. Нет преобладания пола и общей очевидной семейной или географической связи [3], однако были описаны отдельные семейные случаи ЭГПА [5]. Выживаемость пациентов с диагнозом ЭГПА превышает 96% в течение 5 лет при нетяжелом течении заболевания [6]. Однако у пациентов часто возникают обострения и накапливаются повреждения органов. ЭГПА связан с высоким уровнем использования ресурсов здравоохранения, включая госпитализацию в стационар и пребывание в отделении неотложной помощи, а также со снижением качества жизни [7]. Несмотря на то что ЭГПА относится к АНЦА-СВ, существуют убедительные доказательства ключевой роли эозинофилов в его патогенезе [8]. Все пациенты с ЭГПА имеют аллергическую предрасположенность: астма и/или аллергический синусит возникают в 96–100% случаев, причем ЭГПА в наибольшей степени поражает дыхательную систему [3]. Эозинофильное воспаление является одним из главных признаков ЭГПА [9]. Основная терапия заболевания включает пероральные глюкокортикоиды (ГК) и иммунодепрессанты, такие как циклофосфамид, ритуксимаб, микофенолата мофетил (ММФ), азатиоприн (АЗА) и метотрексат (МТ). Выбор терапии определяется тяжестью заболевания и наличием факторов неблагоприятного прогноза.

Интерлейкин (ИЛ) 5 – ключевой цитокин, регулирующий активацию и дифференцировку эозинофилов [10], поэтому моноклональные антитела к ИЛ5 или его рецептору (меполизумаб, бенрализумаб) – важное направление терапии рецидивирующего или рефрактерного ЭГПА без жизне- и органоугрожающих проявлений [11, 12]. Эффективность меполизумаба у пациентов с ЭГПА была продемонстрирована в исследовании MIRRA [13]. На основании полученных данных препарат был включен в совместные рекомендации ACR (American College of Rheumatology) и Фонда васкулитов (Vasculitis Foundation, VF) 2021 г., а также в рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [11, 12]. В исследовании MANDARA бенрализумаб продемонстрировал не меньшую эффективность по сравнению с меполизумабом в достижении ремиссии у данной категории пациентов, а также обеспечил более выраженное снижение уровня эозинофилов периферической крови [14]. В Российской Федерации для лечения ЭГПА зарегистрированы оба препарата, направленные на блокирование сигнального пути ИЛ5: и меполизумаб, и бенрализумаб.

**Цель** исследования – оценить переносимость и эффективность бенрализумаба у пациентов с ЭГПА.

**Материал и методы.** В одноцентровое наблюдательное исследование были включены пациенты в возрасте 18 лет и старше с достоверным диагнозом ЭГПА, наблюдавшиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и получавшие бенрализумаб в дозе 30 мг подкожно каждые 4 нед. Медиана продолжительности наблюдения составила 12 [6; 15] мес (от 1 до 40 мес). До начала терапии бенрализумабом у всех пациентов отмечалось рецидивирующее или рефрактерное течение заболевания без жизне- и органоугрожающих проявлений, несмотря на проводимую терапию ГК и/или иммунодепрессантами. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ЭГПА устанавливали на основании совокупности клинических, лабораторных, иммунологических и морфологических данных. Все пациенты соответствовали критериям ACR 1990 г. [15], классификации, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [1], а также классификационным критериям ЭГПА ACR/EULAR 2022 г. [16]. У всех больных были исключены другие гиперэозинофильные синдромы. Активность ЭГПА оценивали с использованием общепринятого международного Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) [17]. Исходное значение BVAS соответствовало активности заболевания на момент первого введения бенрализумаба. Повторно BVAS регистрировали на момент последнего введения препарата. Медиана количества введений бенрализумаба составила 6 [6; 12] (от 1 до 32).

Комбинированной конечной точкой считали достижение ремиссии, определяемой как отсутствие активности заболевания по BVAS (BVAS=0) в сочетании с дозой преднизолона ≤4 мг/сут при повторной оценке. Дополнительно анализировали динамику активности заболевания по BVAS, дозы ГК, возможность их полной отмены, динамику уровня эозинофилов.

Оценка безопасности терапии бенрализумабом проводилась на основе анализа зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ) и субъективной оценки переносимости лечения пациентами.

*Статистический анализ данных.* Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Statistica 13.5 for Windows (StatSoft Inc., США) на персональном компьютере. Количественные показатели представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), поскольку распределение исследуемых показателей отличалось от нормального. Категориальные показатели представлены в виде абсолютного числа наблюдений и доли пациентов, n (%). Для сравнения связанных количественных показателей до и после терапии бенрализумабом применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

**Результаты**

*Общая характеристика пациентов*. В исследование включено 13 пациентов с достоверным диагнозом ЭГПА: 6 (46,2%) мужчин и 7 (53,8%) женщин. Медиана возраста больных на момент включения в исследование составила 51 [46; 56] год, на момент первых клинических проявлений – 37 [34; 44] лет. Клиническая характеристика пациентов с ЭГПА представлена в табл. 1.

**Таблица 1. Частота клинических проявлений ЭГПА за период заболевания**
**Table 1. Frequency of clinical manifestations of EGPA over the course of the disease**

| Проявления | Число пациентов, n (%) |
|---|---|
| Бронхиальная астма | 13 (100) |
| Полипы носа и околоносовых пазух | 10 (76,9) |
| Инфильтраты в легких | 8 (61,5) |
| Полиневропатия | 8 (61,5) |
| Поражение сердца | 0 |
| Поражение желудочно-кишечного тракта | 1 (7,7) |
| Поражение суставов | 4 (30,8) |
| Поражение кожи | 4 (30,8) |
| Лихорадка в дебюте | 4 (30,8) |

В дебюте заболевания среди ведущих клинических проявлений наиболее часто отмечался полипоз носа – у 6 (46,2%) больных и бронхиальная астма (БА) – у 4 (30,8%). В единичных случаях наблюдались полисинусит, артрит или полиневропатия. Потеря обоняния зарегистрирована у 5 (38,5%) из 13 пациентов. Время от дебюта ЭГПА до первого выявления эозинофилии варьировалось от 0,1 до 18 лет (медиана – 1,0 [0,6; 3,0] год).

В анамнезе АНЦА выявлялись у 3 из 13 (23,1%) пациентов, у всех – антитела к миелопероксидазе (МПО). На момент включения в исследование АНЦА обнаружены у 2 из этих 3 пациентов.

Медиана индекса активности BVAS на момент включения в исследование составила 6 [4; 6].

Сопутствующие заболевания регистрировались у 11 (84,6%) пациентов и включали: артериальную гипертензию – у 9 (69,2%), атеросклероз – у 1 (7,7%), ишемическую болезнь сердца – у 1 (7,7%), хроническую сердечную недостаточность – у 2 (15,4%), нарушение ритма сердца – у 1 (7,7%), сахарный диабет – у 1 (7,7%) и остеопороз – у 2 (15,4%).

До начала терапии бенрализумабом 12 (92,3%) из 13 пациентов принимали ГК, медиана времени от дебюта ЭГПА до начала терапии ГК составляла 5,5 [1,6; 10,8] лет, максимальной суточной дозы ГК – 30 [13,8; 41,3] мг/сут, поддерживающей – 5 [5; 10] мг/сут. Иммунодепрессанты применялись у 10 из 13 (76,9%) пациентов. Один больной ранее получал меполизумаб. Все 13 (100%) пациентов применяли ингаляционные ГК. Антилейкотриеновые препараты использовали 3 (23,1%) пациента.

У всех больных наблюдалось рецидивирующее или рефрактерное течение заболевания, обусловленное преимущественно сохраняющимися и неконтролируемыми респираторными симптомами и поражением ЛОР-органов.

*Терапия бенрализумабом*. Медиана времени от дебюта ЭГПА до начала терапии бенрализумабом составила 14 [9; 18] лет. У 6 (46,2%) пациентов бенрализумаб назначался на фоне приема традиционных иммунодепрессантов, наиболее часто – АЗА и ММФ (табл. 2).

**Таблица 2. Сопутствующая терапия на момент первого введения бенрализумаба (n=13)**
**Table 2. Concomitant therapy at the time of the first benralizumab administration (n=13)**

| Препарат | Число пациентов, n (%) |
|---|---|
| ГК | 12 (92,3) |
| АЗА | 3 (23,1) |
| ММФ | 2 (15,4) |
| МТ | 1 (7,7) |

Перед первым введением препарата медиана относительного количества эозинофилов в периферической крови составляла 3,5 [1,0; 5,8]% (0,1–26%), абсолютного – 0,305 [0,08; 0,52]·$10^9$/л (0,003–2,97·$10^9$/л). При повторной оценке отмечалось выраженное снижение уровня эозинофилов: медиана абсолютного количества эозинофилов уменьшилась до 0 [0; 0]·$10^9$/л (диапазон от 0 до 0,01). Уменьшение индекса активности ЭГПА BVAS на фоне лечения бенрализумабом было статистически значимым: его медиана снизилась с 6 [4; 6] до 0 [0; 2] ($p<0,001$).

Доза преднизолона ≤4 мг/сут была достигнута у 8 (61,5%) пациентов. У 5 (38,5%) пациентов ГК были полностью отменены. Медиана суточной дозы преднизолона снизилась с 5,0 [5,0; 10,0] до 0,625 [0; 1,25] мг. Снижение дозы системных ГК было статистически значимым ($p=0,018$).

Комбинированная конечная точка (BVAS=0 и доза преднизолона ≤4 мг/сут) была достигнута у 5 (38,5%) пациентов. К моменту повторной оценки у 7 (53,8%) пациентов ингаляционная терапия ГК была полностью отменена.

За период наблюдения обострений заболевания не отмечено. Переносимость бенрализумаба была хорошей у всех пациентов. НЯ не зарегистрированы.

**Обсуждение.** Настоящее исследование – один из первых российских опытов применения бенрализумаба при ЭГПА в реальной клинической практике. Результаты показывают клиническую эффективность и хорошую переносимость препарата у пациентов с длительным рецидивирующим или рефрактерным течением заболевания. Бенрализумаб – моноклональные антитела против α-субъединицы рецептора ИЛ5 (ИЛ5α) на эозинофилах [18]. Под влиянием препарата возникает апоптоз эозинофилов через антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность [19] и быстро уменьшается их количество в кровотоке и тканях (почти на 100%), не вызывая дегрануляции, что предотвращает дальнейшее повреждение тканей [20].

*Клиническая характеристика когорты*. В исследование включено 13 пациентов с верифицированным диагнозом ЭГПА (6 мужчин, 7 женщин), что соответствует данным литературы [3]. Медиана возраста на момент первых проявлений –

37 лет, на момент включения – 51 год. Длительный интервал между первыми симптомами и установленным диагнозом согласуется с особенностями ЭГПА: продромальная фаза с бронхиальной астмой, хроническим риносинуситом и назальным полипозом может на годы предшествовать системным проявлениям [21]. Так, по данным V. Cottin и соавт. [22], астма предшествовала диагнозу в среднем на 11,8 года, а синоназальные проявления [23] также могут возникать задолго до него.

В клинической картине преобладали респираторные и ЛОР-проявления: бронхиальная астма – у 100% пациентов, полипы носа и околоносовых пазух – у 76,9%, легочные инфильтраты – у 61,5%. Полиневропатия у 61,5% пациентов указывает на васкулитический фенотип. 76,9% пациентов были АНЦА-негативными, что согласуется с данными литературы о преобладании этого фенотипа при ЭГПА [3, 9].

Особенность когорты – длительный интервал от первых проявлений до начала терапии бенрализумабом (медиана – 14 лет). Прямое сопоставление с другими исследованиями затруднено: в большинстве работ длительность отсчитывается от момента установления диагноза. В европейском многоцентровом исследовании (n=121) медиана составила 4,2 [1,8; 11,5] года [24], в исследовании MANDARA – 4,9 года [14].

Большинство пациентов в нашем исследовании получали системные ГК (92,3%) и иммуносупрессивную терапию (76,9%), что отражает сложность контроля ЭГПА в данной когорте. Рецидивирующее или рефрактерное течение было связано преимущественно с респираторными и синоназальными проявлениями. Это важно для оценки ответа на терапию, поскольку активность астмы и поражение ЛОР-органов не полностью отражаются индексом BVAS: значение BVAS=0 не исключает нарушения функции легких или наличия неконтролируемых респираторных симптомов. В связи с этим экспертные рекомендации [21] предлагают учитывать контроль астмы и ЛОР-проявлений при оценке ремиссии ЭГПА; в качестве потенциальных инструментов рассматриваются «Опросник контроля астмы» (Asthma Control Questionnaire, ACQ) и Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22) [21, 25, 26].

Рецидивы рекомендуется разделять на системные (рецидив системного васкулита) и респираторные (изолированное обострение астмы и ЛОР-проявлений). Увеличение количества эозинофилов без сопутствующих клинических проявлений не следует рассматривать как рецидив [21]. Лечение рецидивов проводят в зависимости от их типа и тяжести. При резистентной астме или поражении ЛОР-органов без системных проявлений, несмотря на высокие дозы ГК и оптимизированную ингаляционную терапию, рекомендуется добавление ингибиторов ИЛ5 [13].

*Влияние на эозинофилы периферической крови*. В нашей когорте медиана абсолютного количества эозинофилов снизилась с 0,305 [0,08; 0,52] $\cdot 10^9$/л до 0$\cdot 10^9$/л (диапазон – от 0 до 0,01). Практически полная деплеция эозинофилов соответствует механизму действия бенрализумаба и результатам исследования MANDARA, в котором к 52-й неделе среднее количество эозинофилов в группе бенрализумаба уменьшилось с 306,0 до 32,4 кл/мкл, отмечалось стойкое почти полное исчезновение эозинофилов на протяжении 2 лет [14].

*Влияние на активность заболевания*. Снижение BVAS было статистически значимым: его медиана уменьшилась с 6 [4; 6] до 0 [0; 2] баллов (p<0,001), что сопоставимо с данными европейского многоцентрового исследования (n=121), в котором она снизилась с 3,0 [2,0; 8,0] до 0,0 [0,0; 2,0] на 3–6-м месяце и до 0,0 [0,0; 1,0] на 12-м месяце (p<0,001 для всех точек) [24]. Исходный BVAS в нашей когорте был выше (медиана – 6 против 3 баллов), что может отражать включение пациентов с более активным заболеванием. Достижение медианы BVAS=0 свидетельствует о высокой клинической эффективности бенрализумаба.

*Стероидсберегающий эффект*. Важным результатом настоящего исследования является выраженный стероидсберегающий эффект терапии. Медиана суточной дозы преднизолона снизилась с 5 [5; 10] до 0,625 [0; 1,25] мг/сут (p=0,018), при этом у 61,5% пациентов была достигнута доза ≤4 мг/сут, а у 38,5% системные ГК были полностью отменены. В исследовании MANDARA полностью прекратить прием пероральных ГК на 48–52-й неделе удалось у 41% пациентов в группе бенрализумаба (против 26% в группе меполизумаба), а снизить дозу на ≥50% – у 86% [14]. В европейском многоцентровом исследовании доза перорального преднизолона была уменьшена с 10,0 до 2,5 мг/сут к 12-му месяцу (p<0,0001), а в исследовании C. Desaintjean и соавт. [27] – с 10 до 5 мг/сут, при этом ГК были полностью отменены у 23% пациентов. Частота полной отмены ГК в нашей когорте (38,5%) сопоставима с данными исследования MANDARA (41%) [14]. Снижение потребности в системных ГК имеет особое клиническое значение с учетом необходимости минимизации их кумулятивной дозы при длительном лечении ЭГПА.

*Комбинированная конечная точка*. Комбинированная конечная точка (BVAS=0 и доза преднизолона ≤4 мг/сут) достигнута у 38,5% пациентов. В европейском многоцентровом исследовании полный ответ наблюдался у 12,4% больных на 3-м месяце, у 28,7% на 6-м месяце и у 46,4% на 12-м месяце [24]. В исследовании C. Desaintjean и соавт. [27] аналогичная конечная точка через 12 мес была достигнута у 32% пациентов, получавших меполизумаб или бенрализумаб. В исследовании MANDARA ремиссия на 36-й и 48-й неделях в группе бенрализумаба зафиксирована у 59% пациентов [14]. Прямое количественное сравнение результатов этих исследований и настоящей работы следует проводить с осторожностью из-за различий в дизайне, продолжительности наблюдения, исходной активности заболевания и характеристиках пациентов.

Терапия бенрализумабом в нашей когорте ассоциировалась с улучшением респираторных проявлений в виде уменьшения потребности в сопутствующей ингаляционной терапии ГК со 100 до 46,2%, так как 7 (53,8%) пациентов отменили ингаляционную терапию ГК.

*Безопасность*. Бенрализумаб продемонстрировал хорошую переносимость: ни у одного из пациентов НЯ не зарегистрированы. В исследовании MANDARA серьезные НЯ выявлены у 6% пациентов [14]. В работе A. Bettiol и соавт. [24] НЯ отмечены у 16% пациентов, а прекратили терапию 13%. В метаанализе F. Spataro и соавт. [28] НЯ имелись у 21,9% пациентов, при этом только в 1 случае прекращение лечения было связано с НЯ.

*Основные ограничения исследования* включают небольшой объем выборки (n=13), отсутствие контрольной группы, ретроспективный или наблюдательный характер сбора данных и потенциально непродолжительный период наблюдения для оценки отдаленных результатов. Тем не менее, учитывая

редкость ЭГПА и ограниченную доступность бенрализумаба в реальной клинической практике в Российской Федерации до недавнего времени, представленные данные имеют клиническую ценность и дополняют результаты крупных зарубежных исследований.

**Заключение.** Результаты настоящего исследования показывают, что бенрализумаб у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ЭГПА в реальной клинической практике обеспечивает статистически значимое снижение индекса активности заболевания BVAS, практически полную деплецию эозинофилов периферической крови и выраженный стероидсберегающий эффект при благоприятном профиле безопасности. Полученные данные согласуются с результатами исследования MANDARA и европейских многоцентровых когортных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность бенрализумаба при ЭГПА.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1):1-11. doi:10.1002/art.37715.
2. Redondo-Rodriguez R, Mena-Vazquez N, Cabezas-Lucena AM, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Worldwide Incidence and Prevalence of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Associated Vasculitis. *J Clin Med.* 2022 May 4;11(9):2573. doi: 10.3390/jcm11092573.
3. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term follow-up of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013 Jan;65(1): 270-281. doi: 10.1002/art.37721.
4. Fina A, Dubus JC, Tran A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: Data from the French RespiRare® cohort. *Pediatr Pulmonol.* 2018 Dec;53(12):1640-1650. doi: 10.1002/ppul.24089.
5. Alyasin S, Khoshkhui M, Amin R. Familial Churg-Strauss Syndrome in a Sister and Brother. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015 Jun;14(3):338-40.
6. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, et al. Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Dec 1;58(12):2107-2116. doi: 10.1093/rheumatology/kez139.
7. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021 Dec;40(12):4829-4836. doi: 10.1007/s10067-021-05783-8.
8. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatology (Oxford).* 2020 May 1;59(Suppl 3): iii84-iii94. doi:10.1093/rheumatology/kez570.
9. Fagni F, Bello F, Emmi G. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Dissecting the Pathophysiology. *Front Med (Lausanne).* 2021 Feb 24;8:627776. doi: 10.3389/fmed.2021.627776.
10. Isozaki T, Homma T, Sagara H, Kasama T. Role of Cytokines in EGPA and the Possibility of Treatment with an Anti-IL-5 Antibody. *J Clin Med.* 2020 Nov 30;9(12):3890. doi: 10.3390/jcm9123890.
11. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2021 Aug;73(8):1088-1105. doi: 10.1002/acr.24634.
12. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jun 2; 83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
13. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017 May 18;376(20):1921-1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079.
14. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024 Mar 7;390(10):911-921. doi: 10.1056/NEJMoa2311155.
15. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1094-1100. doi: 10.1002/art.1780330806.
16. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar; 74(3):386-392. doi: 10.1002/art.41982.
17. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279.
18. Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun;125(6):1344-1353.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.004.
19. Koga Y, Aoki-Saito H, Kamide Y, et al. Perspectives on the Efficacy of Benralizumab for Treatment of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Front Pharmacol.* 2022 Mar 10;13:865318. doi: 10.3389/fphar.2022.865318.
20. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22; 376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501.
21. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 Jun;19(6):378-393. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w.
22. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016 Nov;48(5):1429-1441. doi: 10.1183/13993003.00097-2016.
23. Sharma A, Li AY, Kishibe T, et al. Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyps in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A Scoping Review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2026 Sep;16(9):996-1011. doi: 10.1002/alr.70217.
24. Bettiol A, Urban ML, Padoan R, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2023 Dec; 5(12):e707–e715. doi:10.1016/S2665-9913(23)00243-6.
25. Zhu W, Chen K, Xiang Y, et al. Real-world respiratory effectiveness of mepolizumab in severe eosinophilic asthma and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Respir Med.* 2025 Sep;246:108223. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108223.
26. Vultaggio A, Nencini F, Bormioli S, et al. Low-Dose Mepolizumab Effectiveness in Patients Suffering From Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 Sep;12(5):885-893. doi: 10.4168/aair.2020.12.5.885.
27. Desaintjean C, Ahmad K, Traclet J, et al. Mepolizumab and benralizumab in patients with severe asthma and a history of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Front Med.* 2024 Mar 22;11:1341310. doi: 10.3389/fmed.2024.1341310.
28. Spataro F, Solimando AG, Di Girolamo A, et al. Efficacy and safety of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A meta-analysis of eight studies. *Eur J Clin Invest.* 2025 Feb;55(2):e14333. doi: 10.1111/eci.14333.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.06.2026/07.09.2026/10.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках научной темы (регистрационный номер РК 125020501434-1).

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

The article was prepared within the framework of the research project (registration №RK 125020501434-1).

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

Решетняк Т.М. https://orcid.org/0000-0003-3552-2522
Воркель Е.Н. https://orcid.org/0000-0001-8864-7623
Супрун М.Д. https://orcid.org/0000-0001-5285-8226

BY 4.0





# Таргетное секвенирование генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* у больных артериитом Такаясу в кыргызской популяции

**Гусева И.А.[1], Болотбекова А.М.[2], Чанышев М.Д.[3], Койлубаева Г.М.[2], Егорова О.Н.[1,4], Хафизов К.Ф.[3], Тарасова Г.М.[1], Самаркина Е.Ю.[1]**

*[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики, Бишкек; [3]ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва; [4]ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва*

*[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Кыргызская Республика, 720040, Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 3; [3]Россия, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А; [4]Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2*

*Артериит Такаясу (АТ) – редкое системное заболевание, характеризующееся гранулематозным воспалением, которое поражает крупные артерии, преимущественно аорту и ее ветви. Установлена выраженная взаимосвязь заболевания с антигеном HLA-B5(52) / аллелем HLA-B*52:01, выявлены также другие HLA-ассоциированные молекулярно-генетические маркеры.*

***Цель** исследования – изучить распределение аллелей генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1 у больных АТ в кыргызской популяции, оценить взаимосвязь аллеля HLA-B*52:01:01 с клиническими проявлениями заболевания.*

***Материал и методы.** В исследование «случай-контроль» включено 102 пациента с АТ (88,2% кыргызы) и 100 практически здоровых лиц контрольной группы кыргызской национальности, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Все пациенты соответствовали классификационным критериям ACR/EULAR 2022 г. Соотношение лиц женского и мужского пола составляло 9,2:1, средний возраст появления первых симптомов заболевания – 25,7 года (от 7 до 58 лет). У 21 (20,6%) пациента начало заболевания приходилось на возраст 16 лет и менее, у 9 (8,8%) – старше 40 лет, у остальных 72 (70,6%) – 17–40 лет. Длительность АТ в среднем составила 8,4 года (от 0 до 40 лет), возраст на момент установления диагноза – 34,1 года (от 16 до 71 года).*

*У 71,6% пациентов выявлено поражение сосудов V анатомического типа. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдались у 50 больных (острый инфаркт миокарда, стенокардия – у 6, артериальная гипертензия – у 19, миокардит – у 5, расслаивающаяся аневризма аорты – у 2, хроническая сердечная недостаточность – у 7, тромбоз – у 2, легочная артериальная гипертензия – у 9). Поражение почек диагностировано у 57 (55,9%) пациентов. Индекс активности заболевания ITAS2010 составил в среднем 9,6±4,3 балла.*

*Секвенирование экзонов генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1 и HLA-DQA1 проводилось на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3. Статистическая обработка данных включая сравнение частоты аллелей HLA в основной и контрольной группах, выполнялась в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas и Scikit-learn.*

***Результаты и обсуждение.** У больных АТ аллели HLA-A*24:02:01, B*51:01:01 и C*15:02:01 выявлялись статистически значимо реже, чем в контрольной группе (p<0,05). В то же время аллель B*52:01:01 у пациентов с АТ встречался почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (21,6 и 12,0% соответственно), однако это различие не достигало уровня статистической значимости (p>0,05). Гаплотип A*02:01:01-B*52:01:01-C*12:02:02 значительно чаще выявлялся в основной группе по сравнению с контрольной (отношение шансов, ОШ 5,3; 95% доверительный интервал, ДИ 1,1–24,9; p<0,03). Частота аллелей HLA класса II (HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1) значимо не различалась в основной и контрольной группах. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в целом были ассоциированы с носительством аллеля B*52:01:01 (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,13–7,84; p=0,027), особенно у пациентов с V анатомическим типом (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,27–8,95; p=0,015). Кроме того, у пациентов, носителей аллеля B*52:01:01, выявлена тенденция к более высоким значениям индекса ITAS2010 по сравнению пациентами, негативными по B*52:01:01 (в среднем 11,18±4,69 и 9,19±4,13 соответственно; p=0,054).*

***Заключение.** Впервые у пациентов с АТ и лиц контрольной группы кыргызской национальности, проживающих в Кыргызстане (Центральная Азия), проведено исследование аллелей генов HLA с использованием одного из самых современных методов – таргетного секвенирования генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1. Показано, что, как и в популяциях Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии, в которых риск развития АТ и аортальной регургитации ассоциирован с аллелем HLA-Bw52/B*52:01, в кыргызской популяции аллель B*52:01:01 чаще встречается в группе больных АТ по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем в кыргызской когорте более тяжелое течение АТ, сопровождающееся осложнениями, особенно поражением сосудов V анатомического типа, а также более высокие значения индекса активности заболевания ITAS2010 были связаны с аллелем B*52:01:01, в то время как в японской популяции аллель B*52 был ассоциирован с аортальной регургитацией. По-видимому, такое расхождение обусловлено популяционными и этническими различиями.*

***Ключевые слова:*** *артериит Такаясу; антигены HLA; аллели HLA.*
***Контакты:*** *Ирина Анатольевна Гусева,* ***irrgus@yandex.ru***
***Для цитирования:*** *Гусева ИА, Болотбекова АМ, Чанышев МД, Койлубаева ГМ, Егорова ОН, Хафизов КФ, Тарасова ГМ, Самаркина ЕЮ. Таргетное секвенирование генов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1 у больных артериитом Такаясу в кыргызской популяции. Современная ревматология. 2026;20(5):47–52. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-47-52*

# *Targeted sequencing of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes in patients with Takayasu arteritis in the Kyrgyz population*

***Guseva I.A.[1], Bolotbekova A.M.[2], Chanyshev M.D.[3], Koilubaeva G.M.[2], Egorova O.N.[1,4], Khafizov K.F.[3], Tarasova G.M.[1], Samarkina E.Yu.[1]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Acad. M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Therapy, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek; [3]Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow; [4]M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow*

*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]3, Togolok Moldo Street, Bishkek 720040, Kyrgyz Republic; [3]3A, Novogireevskaya Street, Moscow 111123, Russia; [4]61/2, Shchepkina Street, Moscow 129110, Russia*

*Takayasu arteritis (TA) is a rare systemic disease characterized by granulomatous inflammation involving large arteries, predominantly the aorta and its branches. A strong association of the disease with the HLA-B5(52) antigen/HLA-B*52:01 allele has been established, and other HLA-associated molecular genetic markers have also been identified.*

***Objective:*** *to study the distribution of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 gene alleles in patients with TA in the Kyrgyz population and to assess the association of the HLA-B*52:01:01 allele with clinical manifestations of the disease.*

***Material and methods.*** *This case-control study included 102 patients with TA (88.2% Kyrgyz) and 100 apparently healthy Kyrgyz controls matched to the main group by sex and age. All patients met the 2022 ACR/EULAR classification criteria. The female-to-male ratio was 9.2:1, and the mean age at onset of the first disease symptoms was 25.7 years (range 7–58 years). In 21 (20.6%) patients, disease onset occurred at the age of 16 years or younger; in 9 (8.8%), after the age of 40 years; and in the remaining 72 (70.6%), between 17 and 40 years. Mean TA duration was 8.4 years (range 0–40 years), and mean age at diagnosis was 34.1 years (range 16–71 years).*

*Type V vascular involvement was identified in 71.6% of patients. Cardiovascular complications were observed in 50 patients: acute myocardial infarction and angina pectoris in 6, arterial hypertension in 19, myocarditis in 5, dissecting aortic aneurysm in 2, chronic heart failure in 7, thrombosis in 2, and pulmonary arterial hypertension in 9. Renal involvement was diagnosed in 57 (55.9%) patients. The mean ITAS2010 disease activity score was 9.6±4.3 points.*

*Exon sequencing of the HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes was performed on the Illumina MiSeq platform using the MiSeq Reagent Kit v3. Statistical analysis, including comparison of HLA allele frequencies between the main and control groups, was performed in the Python environment using the NumPy, Pandas, and Scikit-learn libraries.*

***Results and discussion.*** *In patients with TA, the HLA-A*24:02:01, HLA-B*51:01:01, and C*15:02:01 alleles were detected significantly less frequently than in the control group ($p<0.05$). At the same time, the B*52:01:01 allele was found almost twice as often in patients with TA as in controls (21.6% and 12.0%, respectively), although the difference did not reach statistical significance ($p>0.05$). The A*02:01:01-B*52:01:01-C*12:02:02 haplotype was significantly more frequent in the main group than in the control group (odds ratio, OR 5.3; 95% confidence interval, CI 1.1–24.9; $p<0.03$). The frequencies of HLA class II alleles (HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, HLA-DQA1) did not differ significantly between the main and control groups. Cardiovascular complications overall were associated with carriage of the B*52:01:01 allele (OR 2.97; 95% CI 1.13–7.84; $p=0.027$), particularly in patients with anatomical type V disease (OR 3.37; 95% CI 1.27–8.95; $p=0.015$). In addition, carriers of the B*52:01:01 allele tended to have higher ITAS2010 values than B*52:01:01-negative patients (mean 11.18±4.69 and 9.19±4.13, respectively; $p=0.054$).*

***Conclusion.*** *For the first time, HLA gene alleles were investigated in patients with TA and healthy controls of Kyrgyz ethnicity living in Kyrgyzstan (Central Asia) using one of the most advanced methods, targeted sequencing of the HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes. As in East, South East, and South Asian populations, in which the risk of TA and aortic regurgitation is associated with the HLA-Bw52/B*52:01 allele, the B*52:01:01 allele was more frequent in Kyrgyz patients with TA than in the control group. At the same time, in the Kyrgyz cohort, a more severe TA course accompanied by complications, particularly anatomical type V vascular involvement, as well as higher ITAS2010 disease activity scores, was associated with the B*52:01:01 allele, whereas in the Japanese population the B52 allele was associated with aortic regurgitation. Apparently, this discrepancy may be explained by population and ethnic differences.*

***Keywords:*** *Takayasu arteritis; HLA antigens; HLA alleles.*
***Contact:*** *Irina Anatolyevna Guseva;* ***irrgus@yandex.ru***
***For citation:*** *Guseva IA, Bolotbekova AM, Chanyshev MD, Koilubaeva GM, Egorova ON, Khafizov KF, Tarasova GM, Samarkina EYu. Targeted sequencing of HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DPB1, HLA-DQB1, and HLA-DQA1 genes in patients with Takayasu arteritis in the Kyrgyz population. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):47–52 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-47-52*

Артериит Такаясу (АТ), ранее известный как «болезнь отсутствия пульса», – редкое хроническое системное воспалительное заболевание, поражающее аорту и ее основные ветви (коронарные, легочные и почечные артерии) [1]. АТ, впервые описанный японским офтальмологом Микито Такаясу в 1908 г., характеризуется хроническим гранулематозным воспалением стенок сосудов, что может привести к стенозу, окклюзии и аневризме [2]. Нарушение кровотока по жизненно важным артериям (нарушение кровоснабжения сердца, мозга и других органов) может вызывать тяжелые осложнения, вплоть до летального исхода. АТ чаще развивается у женщин 20–40 лет, но может начаться в детском возрасте и после 40 лет [3]. Ряд исследований показал, что существуют этнические и популяционные различия эпидемиологических и клинических проявлений АТ [4–6]. Заболевание наиболее распространено в восточноазиатских популяциях, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Японии (40 на 1 млн человек) [7, 8]. Вместе с тем АТ может наблюдаться в любых этнических группах и популяциях. Исследования показывают, что межпопуляционные различия в распространенности заболевания, по крайней мере частично, обусловлены вариациями частоты аллелей в локусах генетической предрасположенности, связанных с заболеванием [9].

Хотя в последнее время в полногеномных исследованиях, включавших большие выборки больных АТ и контрольные группы, выявлен ряд генов, ассоциированных с заболеванием [8], аллель *HLA-B5/B5(52) / B*52:01:01* остается основным фактором риска АТ в изученных по генам *HLA* популяциях главным образом Восточной Азии (Япония, Южная Корея), Юго-Восточной Азии (Таиланд), Южной Азии (Индия), Ближнего Востока (Турция), Южной Америки (Мексика) [4, 10–14]. В полногеномных исследованиях, помимо самой высокозначимой ассоциации с аллелем *B*52:01* и менее значимых взаимосвязей с не *HLA*-генами, выявлены также связи с другими локусами *HLA: HLA-B/MICA* [15, 16], *HLA-DQB1/DRB1* [15, 17].

**Цель** исследования – изучить распределение аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* у больных АТ в кыргызской популяции, а также оценить взаимосвязь аллеля *HLA-B*52:01:01* с клиническими проявлениями заболевания.

**Материал и методы.** В исследование «случай-контроль» включено 102 пациента с АТ (88,2% кыргызы) и 100 практически здоровых лиц кыргызской национальности, составивших контрольную группу. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты соответствовали классификационным критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2022 г. [18].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Дизайн и методы исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №11 от 27.11.2024).

Клинико-демографическая характеристика 102 больных представлена в табл. 1. Соотношение лиц женского и мужского пола составило 9,2:1, средний возраст появления первых симптомов заболевания – 25,7 года (от 7 до 58 лет). На момент начала заболевания 21 (20,6%) пациент был моложе 16 лет, а 9 (8,8%) – старше 40 лет. У остальных 72 (70,6%) пациентов заболевание проявилось в возрасте 17–40 лет. Длительность АТ в среднем составила 8,4 года (от 0 до 40 лет), возраст на момент установления диагноза – 34,1 года (от 16 до 71 года).

Пациентов распределяли в группы в зависимости от локализации поражения сосудов, в соответствии с классификацией F. Numano 1996 г. [19]. У 71,6% пациентов выявлено поражение сосудов V типа.

Таргетное секвенирование аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* проводилось на платформе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v3. Для

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных АТ**
**Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients with TA**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Женщины, n (%)<br>Мужчины, n (%) | 92 (90,2)<br>10 (9,8) |
| Возраст дебюта, годы, M±SD | 25,7±10,8 |
| Возраст дебюта до 40 лет, n (%) | 93 (91,2) |
| Возраст на момент установления диагноза, годы, M±SD | 34,1±13,8 |
| Длительность АТ, годы, M±SD | 8,4±8,2 |
| Анатомический тип поражения сосудов, n (%):<br>I<br>IIa<br>IIb<br>III<br>IV<br>V | <br>11 (10,8)<br>8 (7,8)<br>5 (4,9)<br>0<br>5 (4,9)<br>73 (71,6) |
| ITAS2010, баллы, M±SD | 9,6±4,3 |
| Сердечно-сосудистые осложнения, n (%) | 50 (49,0) |
| Поражение почек, n (%) | 57 (55,9) |
| СОЭ, мм/ч, M±SD | 27,7±18,8 |
| СОЭ >15 мм/ч, n (%) | 65 (63,7) |
| СРБ, мг/л, M±SD | 20,1±28,3 |
| СРБ >5 мг/л, n (%) | 65 (63,7) |
| ИЛ6, нг/л, M±SD | 14,9±28,6* |
| ИЛ6 >10 нг/л, n (%) | 22 (28,2)* |

**Примечание.** ITAS2010 (Indian Takayasu's Arteritis Activity Score 2010) – индекс активности АТ; ИЛ – интерлейкин. * – уровень ИЛ6 исследован у 78 пациентов.

**Таблица 2. Ассоциация аллелей HLA с риском развития АТ на уровне статистической значимости (p<0,05) и после поправки (FDR) на множественность сравнений, n (%)**
**Table 2. Association of HLA alleles with the risk of TA at the level of statistical significance (p<0.05) and after correction for multiple comparisons using the False Discovery Rate (FDR), n (%)**

| Аллель/гаплотип | Пациенты с АТ (n=102) | Контрольная группа (n=100) | ОШ (95% ДИ) | p |
|---|---|---|---|---|
| *A*24:02:01* | 25 (24,5) | 43 (43,0) | 0,51 (0,30– 0,87) | 0,018 |
| *B*51:01:01* | 8 (7,8) | 22 (22,0) | 0,33 (0,14– 0,76) | 0,011 |
| *C*15:02:01* | 4 (3,9) | 13 (13,0) | 0,29 (0,09– 0,89) | 0,04 |
| *B*52:01:01* | 22 (21,6) | 12 (12,0) | 1,89 (0,91– 3,94) | 0,12 |
| *A*02:01:01-B*52:01:01-C*12:02:02* | 10 (9,8) | 2 (2,0) | 5,33 (1,14–24,96) | 0,04 |

**Примечание.** $p_{fdr}$=1,0 для всех случаев.

амплификации экзонов перечисленных генов использовались специально разработанные праймеры, содержащие на 5'-концах адаптеры Illumina для последующей индексации. Более подробное описание таргетного секвенирования представлено в исследовании И.А. Гусевой и соавт. [20].

*Статистическая обработка данных*, включавшая сравнение частот аллелей HLA в группах пациентов с АТ с таковыми в контрольной группе, проводилась в программной среде Python с использованием библиотек NumPy, Pandas, Scikit-learn. Для сравнения частот аллелей и гаплотипов применялся критерий $\chi^2$ Пирсона. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05. Для поправки на множественные сравнения использовали FDR (False Discovery Rate; pfdr) [21]. Для оценки меры риска развития болезни как дихотомической переменной (есть признак, нет признака) вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Результаты.** На основании сравнительного анализа частот аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* в группе пациентов с АТ и в контрольной группе были выбраны аллели, ассоциированные с АТ на уровне статистической значимости p<0,05 (табл. 2). У больных АТ аллели *HLA-A*24:02:01*, *B*51:01:01* и *C*15:02:01* выявлялись статистически значимо реже по сравнению с контрольной группой (p<0,05). В то же время аллель *B*52:01:01* в группе больных встречался почти в 2 раза чаще, чем в контрольной группе (21,6 и 12,0% соответственно), однако различие не достигало уровня статистической значимости (p>0,05). Гаплотип *A*02:01:01-B*52:01:01-C*12:02:02* выявлялся значительно чаще у больных АТ по сравнению с контрольной группой (ОШ 5,3; 95% ДИ 1,1–24,9; p<0,03). При использовании поправки на множественные сравнения ($p_{fdr}$) данные ассоциации являлись статистически незначимыми, что может быть связано с ограниченностью выборки.

Необходимо отметить, что частоты аллелей *HLA* класса II (*HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1*) значимо не различались в группе больных и в контрольной группе.

Среди 22 пациентов с АТ, носителей аллеля *B*52:01:01*, было 19 (86,4%) лиц женского и 3 (13,6%) мужского пола. У 50 больных носительство аллеля *B*52:01:01* было ассоциировано с наличием ряда осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая острый инфаркт миокарда, стенокардию – у 6, артериальную гипертензию – у 19, миокардит – у 5, расслаивающуюся аневризму аорты – у 2, хроническую сердечную недостаточность – у 7, тромбоз – у 2, легочную артериальную гипертензию – у 9 (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,13–7,84; p=0,027), особенно у пациентов с V анатомическим типом (ОШ 3,37; 95% ДИ 1,27– 8,95; p=0,015). Кроме того, у пациентов, носителей аллеля *B*52:01:01*, выявлена тенденция к более высоким значениям индекса ITAS2010 по сравнению с *B*52:01:01*-негативными пациентами (в среднем 11,18±4,69 и 9,19±4,13 соответственно; p=0,054).

**Обсуждение.** Впервые у пациентов с АТ и лиц контрольной группы кыргызской популяции, проживающих в Кыргызстане (Центральная Азия), проведено исследование аллелей генов HLA. Для молекулярного генотипирования использован один из самых современных методов – таргетное секвенирование генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1*.

В настоящем исследовании были выявлены отрицательная связь аллелей *HLA-A*24:02:01*, *B*51:01:01* и *C*15:02:01* и положительная связь гаплотипа *HLA *02:01:01-B*52:01:01-C*12:02:02* с предрасположенностью к развитию АТ, хотя после коррекции на множественность сравнений ассоциации утратили статистическую значимость. Частота аллеля *B*52:01:01* была выше в группе больных АТ (21,6%) по сравнению с контрольной группой (12,0%), однако это различие не достигало статистической значимости (p=0,12), что может быть связано с малым объемом выборки.

В ряде предыдущих исследований была продемонстрирована сильная связь *HLA-B*52* с АТ. Наиболее высокая частота *HLA-B*52* при АТ ранее была отмечена в японской популяции – 41% (относительный риск – 2,2) [10]. Исследования, проведенные в странах Восточной Азии (Южная Корея, Таиланд и Индия), подтвердили статистически значимую связь аллеля *HLA-B*52* с АТ, хотя его частота оказалась ниже, чем в Японии: в Таиланде и Южной Корее – по 15% [12]. Более низкая частота *HLA-B*52* у пациентов с АТ может быть обусловлена его более низкой встречаемостью в контрольной группе: в Японии – 23%, в Таиланде – 2,3%, а в Турции – 6,7%. Связь *HLA-B*52* с АТ была отмечена также в других этнических группах, в частности у мексиканцев и греков [14, 22]. В греческой популяции, проживающей в Европе, распространенность *HLA-B*52* у больных АТ и в контрольной группе составила соответственно 37 и 2,4%. Отсутствие значимой связи у североамериканцев (лица белой расы) и в арабской популяции требует подтверждающих исследований, поскольку количество образцов в этих исследованиях слишком мало, чтобы делать какие-либо выводы (североамериканцы – 21 пациент, арабы – 4) [23, 24].

В нашем исследовании не обнаружено ассоциаций аллелей *HLA* класса II (*HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1*) с риском развития АТ.

Помимо изучения ассоциации аллелей *HLA* с предрасположенностью к развитию АТ, мы исследовали взаимосвязь аллеля *B*52:01:01* с развитием ряда клинических осложнений заболевания. Такие осложнения, как острый инфаркт миокарда, стенокардия, артериальная гипертензия, миокардит, расслаивающаяся аневризма аорты, хроническая сердечная недостаточность, тромбоз, легочная артериальная гипертензия, развивались почти в 3 раза чаще у носителей аллеля *B*52:01:01* (ОШ 2,97), особенно у пациентов с V анатомическим типом (ОШ 3,37), по сравнению с *B*52:01:01*-негативными больными. Кроме того, более высокие значения индекса активности АТ ITAS2010 также наблюдались у *B*52:01:01*-позитивных пациентов по сравнению с *B*52:01:01*-негативными.

В нашей работе осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в целом (но не какое-то конкретное осложнение) были ассоциированы с аллелем *B*52:01:01*. В то же время в двух независимых исследованиях японских авторов наличие *HLA-Bw52/B*52:01* коррелировало исключительно с аортальной регургитацией [4, 25].

**Заключение.** Таким образом, исследование аллелей генов *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA1* показало, что, как и в популяциях Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии, в которых риск развития АТ и аортальной регургитации ассоциирован с аллелем *HLA-Bw52/B*52:01*, в кыргызской популяции, проживающей в Центральной Азии, аллель *B*52:01:01* чаще встречается в группе больных АТ, чем в контрольной группе.

Вместе с тем в кыргызской когорте пациентов более тяжелое течение АТ с осложнениями, особенно в группе с V анатомическим типом, а также более высокие значения индекса активности заболевания ITAS2010 ассоциированы с аллелем *B*52:01:01*, в то время как в японской популяции аллель *B*52* связан с аортальной регургитацией. По-видимому, такое расхождение обусловлено популяционными и этническими различиями.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kobayashi Y, Numano F. 3. Takayasu arteritis. *Intern Med*. 2002 Jan;41(1):44-6. doi: 10.2169/internalmedicine.41.44.
2. Numano F. The story of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002 Jan;41(1):103-6. doi: 10.1093/rheumatology/41.1.103.
3. Misra DP, Rathore U, Kopp CR, et al. Presentation and clinical course of pediatric-onset versus adult-onset Takayasu arteritis – a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3601-3613. doi: 10.1007/s10067-022-06318-5.
4. Yajima M, Numano F, Park YB, Sagar S. Comparative studies of patients with Takayasu arteritis in Japan, Korea and India – comparison of clinical manifestations, angiography and HLA-B antigen. *Jpn Circ J*. 1994 Jan; 58(1):9-14. doi: 10.1253/jcj.58.9.
5. Numano F. Differences in clinical presentation and outcome in different countries for Takayasu's arteritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1997 Jan;9(1):12-5. doi: 10.1097/00002281-199701000-00003.
6. Jiang Z, Lefebvre F, Ross C, et al. Variations in Takayasu arteritis characteristics in a cohort of patients with different racial backgrounds. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Apr; 53:151971. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151971.
7. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Jan;18(1):22-34. doi: 10.1038/s41584-021-00718-8.
8. Гусева ИА, Болотбекова АМ, Егорова ОН и др. Эпидемиология и генетика васкулитов крупных сосудов. Сообщение 1. Эпидемиологические и молекулярно-генетические аспекты артериита Такаясу. Современная ревматология. 2025; 19(5):7-12.
Guseva IA, Bolotbekova AM, Egorova ON, et al. Epidemiology and genetics of large-vessel vasculitides. Report 1. Epidemiological and molecular genetic aspects of Takayasu arteritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2025; 19(5):7-12. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-5-7-12.
9. Casares-Marfil D, Sawalha AH. Functional and Practical Insights Into the Genetic Basis of Takayasu Arteritis. *ACR Open Rheumatol*. 2025 Jan;7(1):e11766. doi: 10.1002/acr2.11766.
10. Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol*. 1996 Aug:54 Suppl:S61-9. doi: 10.1016/s0167-5273(96)88774-2.
11. Yajima M, Moriwaki R, Numano F, et al. Comparative studies between Japanese and Korean patients: comparison of the findings of angiography, HLA-Bw52, and clinical manifestations. *Heart Vessels Suppl*. 1992:7:102-5. doi: 10.1007/BF01744553.
12. Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Boonnam R, Hoomsindhu U. The association between the HLA antigens and Takayasu's arteritis in Thai patients. *Int J Cardiol*. 1998 Oct 1:66 Suppl 1:S117-20. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00158-2.
13. Sahin Z, Bicakcigil M, Aksu K, et al. Takayasu's arteritis is associated with HLA-B*52, but not with HLA-B*51, in Turkey. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 6; 14(1):R27. doi: 10.1186/ar3730.
14. Vargas-Alarcon G, Flores-Dominguez C, Hernandez-Pacheco G, et al. Immunogenetics and clinical aspects of Takayasu's arteritis patients in a Mexican Mestizo population. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Jul-Aug;19(4): 439-43.
15. Saruhan-Direskeneli G, Hughes T, Aksu K, et al. Identification of multiple genetic susceptibility loci in Takayasu arteritis. *Am J Hum Genet*. 2013 Aug 8;93(2):298-305. doi: 10.1016/j.ajhg.2013.05.026.
16. Renauer PA, Saruhan-Direskeneli G, Coit P, et al. Identification of Susceptibility Loci in IL6, RPS9/LILRB3, and an Intergenic Locus on Chromosome 21q22 in Takayasu Arteritis in a Genome-Wide Association Study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May; 67(5):1361-8. doi: 10.1002/art.39035.
17. Ortiz-Fernandez L, Saruhan-Direskeneli G, Alibaz-Oner F, et al. Identification of susceptibility loci for Takayasu arteritis through a large multi-ancestral genome-wide association study. *Am J Hum Genet*. 2021 Jan 7;108(1):84-99. doi: 10.1016/j.ajhg.2020.11.014.
18. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R. 2022 American College of Rheumatology/EULAR classification criteria for Takayasu arteritis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Dec;81(12):1654-1660. doi: 10.1136/ard-2022-223482.
19. Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol*. 1996 Aug:54 Suppl:S155-63. doi: 10.1016/s0167-5273(96)02813-6.
20. Гусева ИА, Чанышев МД, Торгашина АВ и др. Ассоциация аллелей генов *HLA-A, HLA-B, HLA-C*, *HLA-DRB1* с синдромом Шегрена и продукцией аутоантител к Ro/SSA и La/SSB. Современная ревматология. 2024;18(6):53-60.
Guseva IA, Chanyshev MD, Torgashina AV, et al. Association between the *HLA-A, HLA-B, HLA-C* and *HLA-DRB1* gene alleles and Sjögren's syndrome with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies production. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(6): 53-60. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-6-53-60.

21. Jafari M, Ansari-Pour N. Why, When and How to Adjust Your P Values? *Cell J*. 2019 Jan;20(4):604-607. doi: 10.22074/cellj.2019.5992.
22. Karageorgaki ZT, Bertsias GK, Mavragani CP, et al. Takayasu arteritis: epidemiological, clinical, and immunogenetic features in Greece. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 Jan-Feb; 27(1 Suppl 52):S33-9.
23. Khraishi MM, Gladman DD, Dagenais P, et al. HLA antigens in North American patients with Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 1992 May;35(5):573-5. doi: 10.1002/art.1780350514.
24. Sattar MA, White AG, Eklof B, Fenech FF. Takayasu's disease in Arabs. *Postgrad Med J*. 1985 May;61(715):387-90. doi: 10.1136/pgmj.61.715.387.
25. Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, Numano F. Association of clinical manifestations with HLA-B alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1998 Oct 1;66 Suppl 1:S121-6. doi: 10.1016/s0167-5273(98)00159-4.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
04.03.2026/13.08.2026/17.08.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (№/№ государственных заданий РК 125020501434-1) и международного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Россия) и Национального центра кардиологии и терапии им. акад. Мирсаида Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской республики (Кыргызстан).

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

The study was carried out within the framework of the research project (State Assignment of the Russian Federation №РК 125020501434-1) and international cooperation between the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Russia) and the National Center of Cardiology and Therapy named after academician Mirsaid Mirrahimov, Ministry of Health of the Kyrgyz Republic (Kyrgyzstan).

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

Гусева И.А. https://orcid.org/0000-0002-4906-7148
Болотбекова А.М. https://orcid.org/0000-0003-1880-5678
Чанышев М.Д. https://orcid.org/0000-0002-6943-2915
Койлубаева Г.М. https://orcid.org/0000-0001-5433-3300
Егорова О.Н. https://orcid.org/0000-0002-4846-5531
Хафизов К.Ф. https://orcid.org/0000-0001-5524-0296
Тарасова Г.М. https://orcid.org/0000-0001-9933-5350
Самаркина Е.Ю. https://orcid.org/0000-0001-7501-9185

BY 4.0





# Дозозависимые механизмы действия метотрексата в клинической практике онколога и ревматолога

**Гурьева О.Д.[1], Валиев Т.Т.[1,2,3], Девальд И.В.[4,5], Лила А.М.[3,6]**

*[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; [2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; [3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [4]ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск; [5]ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», Челябинск; [6]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва*

*[1]Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; [2]Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; [4]Россия, 454141, Челябинск, ул. Воровского, 64; [5]Россия, 454001, Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129; [6]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

*Метотрексат (МТ) – одно из наиболее изученных и широко применяемых в различных областях медицины (ревматологии, дерматологии, онкологии, трансплантологии и др.) лекарственных средств. МТ имеет сложный, многокомпонентный и во многом дозозависимый механизм действия, который пока недостаточно изучен, несмотря на многолетний опыт использования препарата.*

***Цель** исследования – систематизировать данные о механизмах действия МТ в низких, промежуточных и высоких дозах в популяции больных с онкогематологическими и ревматическими заболеваниями.*

***Материал и методы.** Представлен описательный обзор рецензируемых публикаций и результатов клинических исследований, в которых изучались фармакокинетические особенности МТ.*

***Результаты и обсуждение.** Низкие дозы МТ (<100 мг/м², 7,5–30 мг/нед, 12,5 мг/м²) применяются при ревматоидном артрите, спондилоартритах, псориазе, системных васкулитах, диффузных болезнях соединительной ткани. Основной эффект – противовоспалительный и иммуномодулирующий, а не цитотоксический. Промежуточные дозы (100–500 мг/м²) используются в практике исключительно редко и, помимо противовоспалительного, оказывают более выраженное антипролиферативное действие за счет угнетения синтеза ДНК и РНК. Высокие дозы (≥500–1000 мг/м² до 10 г/м²) формируют цитостатический эффект, поэтому закономерно их применение в онкологической практике.*

***Заключение.** Короткие высокодозные инфузии МТ оказывают цитостатическое действие, тогда как длительные инфузии и низкодозные еженедельные схемы – преимущественно иммуномодулирующее и противовоспалительное. Терапевтические эффекты МТ определяют его применение в ревматологии и онкологии.*

***Ключевые слова:** метотрексат; ревматоидный артрит; острый лимфобластный лейкоз; остеосаркома.*

***Контакты:** Инесса Валерьевна Девальд; **inessa.devald@gmail.com***

***Для цитирования:** Гурьева ОД, Валиев ТТ, Девальд ИВ, Лила АМ. Дозозависимые механизмы действия метотрексата в клинической практике онколога и ревматолога. Современная ревматология. 2026;20(5):53–60. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-53-60*

# *Dose-dependent mechanisms of action of methotrexate in the clinical practice of oncologists and rheumatologists*

***Gurieva O.D.[1], Valiev T.T.[1,2,3], Devald I.V.[4,5], Lila A.M.[3,6]***

*[1]N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow; [2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; [3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [4]South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk; [5]Chelyabinsk State University, Chelyabinsk; [6]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow*

*[1]23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; [2]8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; [4]64, Vorovskogo Street, Chelyabinsk 454141, Russia; [5]129, Bratyev Kashirinykh Street, Chelyabinsk 454001, Russia; [6]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia*

*Methotrexate (MTX) is one of the most extensively studied and widely used drugs in various fields of medicine, including rheumatology, dermatology, oncology, transplantation medicine, and others. It has a complex, multicomponent, and largely dose-dependent mechanism of action that remains insufficiently understood despite many years of clinical use.*

***Objective:*** *to systematize data on the mechanisms of action of MTX at low, intermediate, and high doses in patients with oncohematological and rheumatic diseases.*

***Material and methods.*** *A narrative review of peer-reviewed publications and clinical study results investigating the pharmacokinetic characteristics of MTX is presented.*

***Results and discussion.*** *Low doses of MTX (<100 mg/mI, 7.5–30 mg/week, 12.5 mg/m²) are used in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, psoriasis, systemic vasculitides, and diffuse connective tissue diseases. Their main effects are anti-inflammatory and immunomodulatory rather than cytotoxic. Intermediate doses (100–500 mg/mI) are used extremely rarely in clinical practice and, in addition to anti-inflammatory effects, exert a more pronounced antiproliferative effect through inhibition of DNA and RNA synthesis. High doses (≥500–1000 mg/m² up to 10 g/m²) produce a cytostatic effect, which explains their use in oncological practice.*

***Conclusion.*** *Short high-dose MTX infusions exert a cytostatic effect, whereas prolonged infusions and low-dose weekly regimens have predominantly immunomodulatory and anti-inflammatory effects. The therapeutic effects of MTX determine its use in rheumatology and oncology.*

***Keywords:*** *methotrexate; rheumatoid arthritis; acute lymphoblastic leukemia; osteosarcoma.*

***Contact:*** *Inessa Valeryevna Devald;* ***inessa.devald@gmail.com***

***For citation:*** *Gurieva OD, Valiev TT, Devald IV, Lila AM. Dose-dependent mechanisms of action of methotrexate in the clinical practice of oncologists and rheumatologists. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):53–60 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-53-60*

Антагонисты фолиевой кислоты были одними из первых противоопухолевых препаратов. В 1948 г. аминоптерин начал использоваться для индукции ремиссии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей, а родственный ему препарат метотрексат (МТ) до сих пор остается основным компонентом современной терапии ОЛЛ, а также ряда других злокачественных новообразований (ЗНО) и ревматических заболеваний [1, 2]. МТ стал первым противоопухолевым препаратом, применение которого в монорежиме позволило достичь полного излечения ряда ЗНО, включая трофобластические опухоли, ассоциированные с беременностью [3].

Широкий спектр противоопухолевой активности МТ актуален для большого числа ЗНО, при которых препарат является компонентом схем лечения [4, 5]. Кроме того, в дополнение к основной антипролиферативной активности МТ обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, что позволяет использовать широкий диапазон его доз при различных нозологиях. В 1986 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) МТ был одобрен при следующих заболеваниях: ревматоидный артрит (РА), полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит, рефрактерный псориаз, ОЛЛ, рецидивирующая или рефрактерная неходжкинская лимфома, рак молочной железы, плоскоклеточный рак головы и шеи, нейролейкоз, остеосаркома, кожная Т-клеточная лимфома (грибовидный микоз), гестационная трофобластическая неоплазия. Также МТ широко применяется off-label, в частности при дерматомиозите, экземе, саркоидозе, васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), и многих других заболеваниях [6].

В настоящей статье представлены механизмы действия высоких доз МТ (HD-MTX) для лечения ЗНО, низких и промежуточных доз для лечения как злокачественных, так и доброкачественных (в том числе ревматических) заболеваний.

**Цель** исследования – систематизировать данные о механизмах действия МТ в низких, промежуточных и высоких дозах в популяции больных с онкогематологическими и ревматическими заболеваниями (табл. 1).

**Материал и методы.** Представлен описательный обзор рецензируемых публикаций и результатов клинических исследований, посвященных фармакокинетическим особенностям МТ.

**Результаты.** Анализ исследований, отражающих различные аспекты дозозависимого действия МТ, включал обзорные и экспериментальные работы, характеризующие как клинические, так и молекулярные эффекты препарата (табл. 2).

В обзоре M. Dhanushkodi [8] рассматривалось применение высокодозного МТ у пациентов с ОЛЛ. Авторы показали, что использование доз ≥500 мг/м² обеспечивает выраженное ингибирование синтеза нуклеиновых кислот за счет блокады фолат-зависимых ферментных систем. Несмотря на высокую эффективность терапии, применение МТ в таких дозах сопровождается значительной токсичностью и требует обязательного проведения антидотной терапии кальция фолинатом (лейковорин), а также тщательного мониторинга элиминации препарата.

Исследование S.C. Howard и соавт. [9], в котором участвовали пациенты с остеосаркомой и ОЛЛ, посвящено фармакологическим особенностям высокодозного МТ. Авторы подробно описали роль ингибирования дигидрофолатредуктазы (ДГФР) и последующего нарушения синтеза ДНК как ключевого механизма противоопухолевого действия препарата.

В обзоре B. Friedman и B. Cronstein [10] рассматривается применение низкодозного МТ у пациентов с РА, основное внимание уделено иммуномодулирующему механизму действия препарата. Авторы продемонстрировали, что терапевтический эффект низких доз МТ (10–25 мг/нед) связан преимущественно с аденозин-опосредованным противовоспалительным действием, сопровождающимся подавлением активности Т- и В-лимфоцитов, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНОα) и интерлейкин (ИЛ) 1.

В экспериментальной работе Z. Zhao и соавт. [11], выполненной на клеточных моделях, изучались молекулярные механизмы действия низкодозного МТ. Авторы установили, что ингибирование 5-аминоимидазол-4-карбоксиамид рибонуклеотид (AICAR) трансформилазы приводит к накоплению аденозина, обладающего выраженными противовоспалительными свойствами. Полученные данные подтверждают

**Таблица 1. Сравнительный анализ применения МТ в онкологии и ревматологии**
**Table 1. Comparative analysis of MTX use in oncology and rheumatology**

| Параметр | Онкология | Ревматология |
|---|---|---|
| Год применения | С 1948 г. | В 1951 г. – при РА, широкое применение – после 1980-х годов |
| Основные заболевания | Трофобластические опухоли беременных, рак молочной железы, ОЛЛ, остеосаркома, лимфомы ЦНС, неходжкинские лимфомы | РА, спондилоартриты, системные васкулиты, диффузные заболевания соединительной ткани |
| Включение в профессиональные стандарты | КР по лечению ОЛЛ и лимфом у детей и взрослых (например, КР Минздрава России ID 529, протокол лечения ОЛЛ у детей) | APP, EULAR, ACR |
| Дозы | ≥500 мг/м$^2$ | 7,5–30 мг/нед |
| Пути введения | В/в | Перорально, п/к |
| Биодоступность | Зависит от дозы и длительности инфузии | Пероральная форма (64–90%) |
| Максимальная концентрация в крови | Через 30 мин – 1 ч | Пероральная форма – через 2–4 ч |
| Период полувыведения | 8–17 ч, в зависимости от дозы | Пероральная форма – 4,5–10 ч |
| Внутриклеточное обнаружение метаболитов | ПГ-МТ: в бластных клетках – до 5–7 сут; в эритроцитах – до нескольких недель | От 7 дней |
| Экскреция | При в/в введении 80–90% выводится почками в течение 24 ч, до 10% – с желчью (с последующей реабсорбцией в кишечнике) | Почками – 80%, желудочно-кишечным трактом – 20% |
| Скорость наступления эффекта | 14–21 день | 1–3 мес для пероральной формы |
| Основные механизмы действия | Антифолатный | Аденозиновый |
| Основные эффекты | Цитотоксический | Противовоспалительный, иммуномодулирующий |
| Назначение дополнительно фолиевой кислоты | Только кальция фолинат коротким курсом, в/в для ускорения экскреции МТ | Перорально на период лечения МТ |
| Моно-/комбинированная терапия МТ | Комбинация с цитостатиками в зависимости от онкологической патологии | Чаще монотерапия, реже в комбинации с другими базисными противовоспалительными препаратами |
| Длительность терапии | Максимально до 2 лет с перерывами в рамках протокола лечения ОЛЛ | Годы, десятилетия |
| Основные побочные действия | Зависят от дозы, длительности инфузии и индивидуальной переносимости [7] | Тошнота, повышение уровня ферментов цитолиза, стоматит |
| Редкие побочные действия | Легочные осложнения – «метотрексатовый пневмонит»; тяжелая нефро- и нейротоксичность | Почечная недостаточность, тотальная алопеция, нефро- и нейротоксичность |
| Отдаленные побочные действия | Фиброз печени и цирроз; стойкое нарушение когнитивных функций; бесплодие и нарушение репродуктивной функции | Ассоциативная тошнота, гепатотоксичность |
| Планирование беременности | С учетом применения в рамках многокомпонентных схем терапии оценить изолированный эффект МТ на фертильность невозможно | Через 3 мес после отмены МТ |

**Примечание.** ЦНС – центральная нервная система; КР – клинические рекомендации; APP – Ассоциация ревматологов России; EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; ACR – American College of Rheumatology; в/в – внутривенно; п/к – подкожно; ПГ-МТ – полиглутаматные формы МТ.

ведущую роль аденозинового пути в реализации иммуномодулирующего эффекта МТ при ревматических заболеваниях.

Включенные в анализ исследования демонстрируют принципиальные различия между низкодозным и высокодозным применением МТ. Высокие дозы реализуют преимущественно цитостатический эффект через нарушение синтеза ДНК в быстропролиферирующих клетках, тогда как низкодозная терапия оказывает преимущественно противо-

**Таблица 2. Характеристика ключевых исследований, включающих фармакокинетические особенности МТ**
**Table 2. Characteristics of key studies addressing the pharmacokinetic features of MTX**

| Источник | Тип исследования | Популяция/модель | Доза МТ | Доза (низкая/высокая) | Изучаемый механизм | Основные результаты/выводы | Качество исследования (RoB / NOS) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| M. Dhanushkodi, 2019 [8] | Обзор | Пациенты с ОЛЛ | ≥500 мг/м² | Высокая | Блокирование синтеза нуклеиновых кислот | Эффективность в проникновении через ГЭБ, но высокая токсичность | Среднее |
| S.C. Howard и соавт., 2016 [9] | Обзор | Пациенты с остеосаркомой, ОЛЛ | ≥500 мг/м² (до 8 г/м²) | Высокая | Ингибирование ДГФР, блокирование синтеза ДНК | Требуется андидотная терапия лейковорином, выраженная цитотоксичность | Высокое |
| B. Friedman и B. Cronstein, 2019 [10] | Обзор | Пациенты с РА | 10–25 мг/нед | Низкая | Аденозин-зависимая иммуномодуляция | Подавление Т-/В-клеток, снижение уровня ФНОα, ИЛ1 | Среднее |
| Z. Zhao и соавт., 2022 [11] | *In vitro*, клеточные модели | Клеточные линии | ≤25 мг/нед | Низкая | AICAR → ↑ аденозина | Аденозин снижает воспаление, модулирует эффект цитокинов | Среднее |

**Примечание.** ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

воспалительное и иммуномодулирующее действие посредством аденозин-зависимых механизмов.

Проводятся исследования, посвященные разработке производных МТ с целью улучшения его фармакологических параметров. Одним из наиболее известных производных является пеметрексед – мультитаргетный антифолат, блокирующий одновременно тимидилат-синтазу (TS/TYMS), ДГФР, глицинамид-рибонуклеотид-формилтрансферазу (GARFT), что обусловливает его выраженный противоопухолевый эффект. Данный препарат применяется исключительно в онкологии, в терапии немелкоклеточного рака легкого и мезотелиомы. Сообщается, что производные МТ, содержащие дигидро-2H-1,4-бензотиазин или дигидро-2H-1,4-бензоксазин, используемые в экспериментальных моделях на синовиальных клетках человека и мононуклеарах периферической крови человека (hPBMC), обладают повышенной антипролиферативной активностью и увеличенным сродством связывания ДГФР по сравнению с МТ. А оптимизированный конъюгат МТ и гиалуроновой кислоты был изучен на фибробластоподобных синовиоцитах человека и клеточной линии синовиальной саркомы (SW982) и оказался более эффективным, чем исходные соединения, для подавления синовиального воспаления на крысиных моделях [12, 13].

***Различия механизмов действия МТ в зависимости от дозы.*** Низкие дозы (<100 мг/м², 7,5–30 мг/нед, 12,5 мг/м²) применяются при РА, спондилоартритах, псориазе, системных васкулитах, диффузных болезнях соединительной ткани. Основной эффект – противовоспалительный и иммуномодулирующий, а не цитотоксический. Обсуждаются следующие механизмы:

1) ингибирование AICAR-трансформилазы приводит к накоплению аденозина (эндогенного противовоспалительного медиатора), который подавляет выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ1, ФНОα, интерферона γ) и снижает активацию нейтрофилов, макрофагов, Т- и В-лимфоцитов;

2) ингибирование ДГФР уменьшает пролиферацию Т- и В-клеток [2, 10, 14].

Кроме того, МТ может подавлять пролиферацию фибробластоподобных синовиоцитов при РА и снижать уровень провоспалительных цитокинов, регулируя множественные сигнальные пути, включая JAK/STAT, NF-κB и p38MAPK. МТ также может выполнять остеопротективную функцию, регулируя RANKL/RANK/OPG-опосредованную передачу сигналов, которая имеет решающее значение для торможения резорбции костной ткани.

Что касается иммунного аспекта при РА, то МТ способен модулировать субпопуляции CD4+ Т-клеток, которые оказывают ключевое влияние на инициацию и персистенцию хронического воспаления. МТ воздействует на иммунный баланс, уменьшая долю клеток Th1 и Th17 и увеличивая содержание Th2 и Treg, что приводит к снижению активности и тяжести РА. В то же время МТ может восстанавливать экспрессию CD73 на поверхности Th1 и Th17 у пациентов с РА, влияя на активацию Т-клеток, а также обеспечивая локальное подавление иммунного ответа [11].

Промежуточные дозы (100–500 мг/м²) используются в практике исключительно редко – в этом случае, помимо противовоспалительного, наблюдается более выраженное антипролиферативное действие за счет угнетения синтеза ДНК и РНК [6].

Основной терапевтический эффект высоких доз МТ (≥500–1000 мг/м² до 10 г/м²) – цитостатический, поэтому закономерно их применение в онкологической практике. Ингибирование ДГФР блокирует образование тетрагидрофолата, что ведет к нарушению синтеза пуринов и тимидилата в ядре клетки в фазе S-клеточного

**Таблица 3. Влияние длительности инфузии высоких доз МТ на пиковые концентрации**
**Table 3. Effect of high-dose MTX infusion duration on peak concentrations**

| Продолжительность инфузии | Доза | $C_{max}$ | Фармакокинетика | Эффективность | Риск токсичности | Нозология |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Короткая (2–4 ч) | ≥1–12 г/м² | 1000–1500 мкмоль/л (очень высокий пик) | Быстрый пик, быстрый спад $C_{max}$ | Максимальное проникновение в ЦНС, высокая цитотоксичность | ↑ Риск острой нефротоксичности, мукозит, нейротоксичность | Остеосаркома (12 г/м² за 4 ч), ПЛ ЦНС |
| Средняя (6–12 ч) | 3–8 г/м² | 500–1000 мкмоль/л | Умеренный пик $C_{max}$, равномерная экспозиция | Баланс эффективности и безопасности | Риск почечной токсичности ниже, но сохраняется | ОЛЛ, профилактика поражения ЦНС при агрессивных лимфомах |
| Длительная (24–36 ч) | 1–3 г/м² | 100–500 мкмоль/л | Низкий пик $C_{max}$, увеличение суммарной экспозиции и AUC | Длительная цитотоксичность при меньших пиках | ↑ Риск кумулятивной токсичности, печеночной, почечной недостаточности | ОЛЛ, профилактика поражения ЦНС при агрессивных лимфомах |
| Наиболее длительная (≥42–48 ч) | ≤1,5 г/м² | <100 мкмоль/л | Очень низкий пик $C_{max}$, растянутая экспозиция | Используется при развившейся тяжелой токсичности или почечной недостаточности | Высокий риск задержки элиминации | Индивидуальные протоколы (как правило, у детей) |

цикла, подавляя синтез ДНК и РНК [3]. В высоких дозах МТ воздействует преимущественно на быстропролиферирующие клетки, включая не только опухолевую ткань, но и нормальные клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, костного мозга и волосяных фолликулов, что обусловливает развитие характерной токсичности [4]. Для снижения повреждения здоровых тканей применяется терапия кальция фолинатом (лейковорин), а при развитии нефротоксичности (уровень креатинина >1,5 относительно исходного и продолжающийся рост в динамике либо наличие олигурии) – глюкарпидазой, рекомбинантным ферментом (карбоксипептидаза G2), в дозе 50 Ед/кг массы тела в виде однократной в/в инъекции [15–18].

***Различия механизмов действия МТ в зависимости от продолжительности введения***. Механизмы действия МТ определяются не только его дозой, но и длительностью введения, поскольку именно профиль экспозиции влияет на пиковую концентрацию ($C_{max}$), площадь под фармакокинетической кривой (AUC), уровень внутриклеточного накопления ПГ-МТ и выраженность ингибирования фолат-зависимых ферментов (табл. 3) [9, 18].

Для схем терапии, включающих МТ в низких (7,5–25 мг/нед перорально, п/к или внутримышечно) еженедельных дозах, характерны его относительно невысокие плазменные концентрации без выраженных пиков $C_{max}$. Однако длительное циркулирование малых концентраций МТ способствует постепенному внутриклеточному накоплению ПГ-МТ, продолжительно персистирующих в клетке, что актуально для лечения ревматических заболеваний. Именно этот механизм обеспечивает устойчивое ингибирование фермента AICAR-трансформилазы, обусловливая стойкий противовоспалительный эффект [19].

В противоположность этому механизму высокодозный МТ (HD-MTX), применяемый исключительно в онкогематологии и лечении некоторых солидных опухолей (например, остеосаркомы), вводится в/в в дозах ≥500 мг/м², часто в диапазоне от 1 до 8 г/м². При непродолжительных инфузиях (2–4 ч) достигаются чрезвычайно высокие пиковые концентрации препарата в плазме, необходимые в том числе для проникновения через ГЭБ при первичных лимфомах (ПЛ) ЦНС, нейролейкозе либо в случаях профилактики поражения ЦНС при высокозлокачественных лимфомах и ОЛЛ [20–22].

Высокая $C_{max}$ обеспечивает быстрое насыщение трансмембранных и внутриклеточных транспортных систем, массивное проникновение МТ в быстропролиферирующие опухолевые клетки, приводит к интенсивному ингибированию ДГФР, тимидилат-синтазы и ферментов *de novo* синтеза пуринов. В результате нарушается синтез ДНК и РНК с последующей гибелью клеток [6].

Увеличение времени инфузии (>24 ч) изменяет фармакокинетический профиль препарата: пиковая концентрация снижается, однако значительно увеличиваются длительность экспозиции и площадь под кривой концентрации (AUC). При таких режимах уменьшается вероятность экстремально высоких плазменных пиков, однако возрастает суммарное время контакта опухолевых клеток с препаратом, что способствует более выраженному внутриклеточному накоплению ПГ-МТ. Продолжительная экспозиция особенно важна для опухолей с медленной кинетикой клеточного цикла и для преодоления относительной лекарственной резистентности. Одновременно возрастает риск отсроченной токсичности, включая мукозит, гепато- и нефротоксичность и миелосупрессию [5, 9, 16].

Таким образом, продолжительность введения МТ является самостоятельным фактором, определяющим преобладающий механизм его действия. Короткие высокодозные инфузии преимущественно реализуют цитостатический эффект за счет экстремально высоких концентраций и глубокого ингибирования синтеза нуклеиновых кислот. Длительные инфузии усиливают суммарную экспозицию и внутриклеточное накопление активных метаболитов. Низкодозные и еженедельные схемы, напротив, формируют хроническое иммуномодулирующее воздействие, связанное главным об-

разом с аденозиновым механизмом и регуляцией воспалительного ответа.

**Обсуждение.** МТ, применяемый в онкологии с 1948 г., значительно позже занял прочные позиции в ревматологической практике. Первоначально препарат воспринимался исключительно как противоопухолевый, а впечатляющий клинический эффект при ревматических заболеваниях одновременно внедренных глюкокортикоидов на долгие годы снизил интерес к его использованию в ревматологии. Лишь после серии рандомизированных клинических исследований при РА, выполненных в 1980-х годах, началась новая эпоха применения низкодозного МТ [2, 15]. Впоследствии препарат был включен в международные КР по лечению большинства ревматических заболеваний, сохранив при этом ключевую роль и в онкологии [19].

Примечательно, что в инструкции к препарату, которая нередко становится первым источником информации как для врача, так и для пациента, МТ по-прежнему относится к группе противоопухолевых средств. Подобная формулировка зачастую вызывает настороженность у пациентов, особенно у женщин, формируя страх перед алопецией, тяжелым поражением печени и почек, а также развитием инфекционных осложнений. Между тем клиническая эффективность и профиль токсичности МТ в значительной степени определяются его дозой, путем и режимом введения. По сути, низкодозный и высокодозный МТ следует рассматривать как два разных терапевтических подхода, обладающих разными механизмами действия и клиническими эффектами [6].

МТ является пролекарством. Проникая в клетку посредством транспортных систем, конкурируя с фолатами, он подвергается внутриклеточной полиглутамации с образованием активных метаболитов – ПГ-МТ. Именно они обеспечивают основное противоопухолевое действие препарата. ПГ-МТ ингибируют ДГФР, этот механизм конкурентного ингибирования фолат-зависимых ферментов и лежит в основе действия высокодозного МТ [7].

В низких дозах МТ также способен ингибировать ДГФР и снижать пролиферативную активность лимфоцитов, однако антипролиферативный эффект в ревматологии имеет второстепенное значение. Основу клинического действия низкодозного МТ при РА и других иммуновоспалительных заболеваниях составляют противовоспалительный и иммуномодулирующий механизмы. Наиболее изученным из них является аденозиновый путь. Дополнительный вклад в терапевтический эффект вносят изменение цитокинового профиля, модуляция активности иммунных клеток и генерация активных форм кислорода [2, 11].

Фактически одно действующее вещество реализует два различных фармакологических сценария – цитостатический и иммуномодулирующий. История практического использования МТ является примером того, как клинический опыт постепенно обретает фундаментальную основу, на которой базируются современная фармакология и доказательная медицина. Дополнительным фактором, сохраняющим актуальность препарата, остается его высокая клиническая эффективность в сочетании с относительной экономической доступностью, что особенно важно в эпоху дорогостоящей таргетной терапии.

***Ограничения обзора.*** Несмотря на фундаментальные различия в механизмах действия, вопрос дозозависимости фармакологических эффектов МТ остается недостаточно структурированным. В проанализированных нами исследованиях варьируются дизайн, дозы, длительность инфузии, режимы терапии фолинатом кальция, выбор лабораторных и клинических конечных точек контроля, что значительно затрудняет сопоставление данных и формирование клинических рекомендаций.

Безусловно, необходимо проведение крупных исследований с четким дизайном для изучения клинических и фармакокинетических особенностей, прогноза и результатов терапии различных заболеваний с применением МТ в оптимальных дозах.

***Перспективы дальнейших исследований.*** За последнее десятилетие проведен значительный объем исследований, посвященных определению оптимальных по эффективности и токсичности доз МТ, фармакогенетических предикторов неблагоприятных реакций при терапии ЗНО и ревматических заболеваний. Однако результаты, полученные в том числе двумя ведущими мировыми организациями – Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики, США ( Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, CPIC) и Голландской рабочей группой по фармакогенетике (Dutch Pharmacogenetics Working Group, DPWG), – по подбору доз лекарств на основе фармакогенетики не включены в актуальные клинические рекомендации [23, 24]. Имеющиеся данные остаются преимущественно среднего и низкого качества. Поэтому крайне важно разработать и валидировать многофакторные инструменты прогнозирования риска, которые учитывают фармакогенетические и клинико-лабораторные параметры [25–27]. Соответственно, создание всеобъемлющего руководства по дозированию МТ с учетом фармакогенетических особенностей в настоящее время остается труднодостижимой целью.

**Заключение.** Низкие и высокие дозы МТ имеют разные механизмы действиями, что определяет показания для назначения МТ в ревматологии и онкологии. Низкие дозы МТ обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом и применяются в лечении иммуновоспалительных заболеваний. Высокие дозы МТ обеспечивают цитотоксические эффекты, что обусловливает их использование в онкологической практике. Тем не менее, следует помнить не только о терапевтических, но и токсических свойствах МТ, для прогнозирования и купирования которых необходимо проведение дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheng Y, Zhang Y, Zhang Y, Liu M, Zhao L. Population pharmacokinetic analyses of methotrexate in pediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024 Jul;80(7):965-982. doi: 10.1007/s00228-024-03665-x.
2. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):421-433.
Nasonov EL. Methotrexate for rheumatoid arthritis – 2015: new facts and ideas. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(4):421-433. (In Russ.).
3. Yang Y, Liu Z, Chen J, et al. Factors influencing methotrexate pharmacokinetics highlight the need for individualized dose adjustment: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024 Jan;80(1):11-37. doi: 10.1007/s00228-023-03579-0.
4. Lavasidis G, Markozannes G, Panagiotou OA, et al. Therapeutic interventions for childhood cancer: An umbrella review of randomized evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021 Aug:164:103414. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103414.
5. Daetwyler E, Bargetzi M, Otth M, Scheinemann K. Late effects of high-dose methotrexate treatment in childhood cancer survivors-a systematic review. *BMC Cancer.* 2022 Mar 14;22(1):267. doi: 10.1186/s12885-021-09145-0.
6. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556114/
7. Гурьева ОД, Савельева МИ, Валиев ТТ. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021;8(4):60-70.
Gur'eva OD, Savel'eva MI, Valiev TT. Genetic bases of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii.* 2021;8(4):60-70. (In Russ.).
8. Dhanushkodi M. High-dose methotrexate. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2019;40(3):424-426. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo_157_19.
9. Howard SC, McCormick J, Pui CH, et al. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016 Dec;21(12):1471-1482. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0164.
10. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2019 May;86(3):301-307. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.07.004.
11. Zhao Z, Hua Z, Luo X, et al. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomed Pharmacother.* 2022 Jun:150:113074. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113074.
12. Bedoui Y, Guillot X, Selambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023.
13. Tamura T, Higuchi Y, Kitamura H, et al. Novel hyaluronic acid-methotrexate conjugate suppresses joint inflammation in the rat knee: Efficacy and safety evaluation in two rat arthritis models. *Arthritis Res Ther.* 2016 Apr 1:18:79. doi: 10.1186/s13075-016-0971-8.
14. Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest.* 1993 Dec;92(6):2675-82. doi: 10.1172/JCI116884.
15. Докторова СА, Грабовецкая ЮЮ, Стефанов М, Рафальский ВВ. Повышение эффективности и безопасности использования метотрексата: фокус на лекарственные взаимодействия (обзор). Безопасность и риск фармакотерапии. 2024;12(3):285-298.
Doktorova SA, Grabovetskaya YuYu, Stefanov M, Rafal'skii VV. Improving the efficacy and safety of methotrexate use: a focus on drug interactions (review). *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2024;12(3):285-298. (In Russ.).
16. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006 Jun;11(6):694-703. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-694.
17. Mikkelsen TS, Mamoudou AD, Tuckuviene R, et al. Extended duration of prehydration does not prevent nephrotoxicity or delayed drug elimination in high-dose methotrexate infusions: a prospectively randomized cross-over study. *Pediatr Blood Cancer.* 2014 Feb;61(2):297-301. doi: 10.1002/pbc.24623.
18. Bedoui Y, Guillot X, Sйlambarom J, et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 10;20(20):5023. doi: 10.3390/ijms20205023.
19. Jansen MH, Rondaan C, Legger G, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr.* 2022 Jul 6:10:910026. doi: 10.3389/fped.2022.910026.
20. Lui G, Treluyer JM, Fresneau B, et al. A Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Osteosarcoma Patients Treated With High-Dose Methotrexate: Data From the OS2006/Sarcoma-09 Trial. *J Clin Pharmacol.* 2018 Dec;58(12):1541-1549. doi: 10.1002/jcph.1252.
21. Seidel S, Pels H, Schlömer S, et al. Twenty-year follow-up of a pilot/phase II trial on the Bonn protocol for primary CNS lymphoma. *Neurology.* 2020 Dec 8;95(23):e3138-e3144. doi: 10.1212/WNL.0000000000010949.
22. Karol SE, Larsen E, Cheng C, et al. Genetics of ancestry-specific risk for relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2017 Jun;31(6):1325-1332. doi: 10.1038/leu.2017.24.
23. Halyabar O, Mehta J, Ringold S, et al. Treatment Withdrawal Following Remission in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review of the Literature. *Paediatr Drugs.* 2019 Dec;21(6):469-492. doi: 10.1007/s40272-019-00362-6.
24. Dormuth CR, Fisher A, Hudson M, et al. Impact of using concomitant conventional DMARDs on adherence to biologic DMARD treatment in rheumatoid arthritis: Multi-centre, population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Dec;51(6):1291-1299. doi: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.002.
25. Гриднева ГИ, Муравьев ЮВ, Глухова СИ и др. Анализ зависимости между ответом на терапию метотрексатом и его фармакокинетическими показателями при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2022;16(4):15-20.
Gridneva GI, Murav'ev YuV, Glukhova SI, et al. Analysis of the relationship between the response to methotrexate therapy and its pharmacokinetic parameters in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(4):15-20. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-4-15-20.
26. Четина ЕВ, Демидова НВ, Маркова ГА, Салянова ЕП. Прогнозирование эффективности терапии метотрексатом по базальной экспрессии гена AMP-активируемой протеинкиназы в крови больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022;16(1):46-51.
Chetina EV, Demidova NV, Markova GA, Salyanova EP. Predicting the effectiveness of methotrexate therapy based on basal expression of the AMP-activated protein kinase gene in the blood of patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):46-51. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-46-51.
27. Девальд ИВ, Ходус ЕА, Нохрин ДЮ и др. Оценка влияния полиморфизмов генов-транспортеров (*RFC1, MDR1*) и *GGH* на эффективность метотрексата при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2023;17(4):28-34.
Deval'd IV, Khodus EA, Nokhrin DYu, et al. Evaluation of the influence of polymorphisms of the transporter genes (*RFC1, MDR1*) and *GGH* on the efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4):28-34. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-28-34

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
13.05.2026/16.09.2026/21.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflictof Interest Statement**

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

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

Гурьева О.Д. https://orcid.org/0000-0002-0050-0721
Валиев Т.Т. https://orcid.org/0000-0002-1469-2365
Девальд И.В. https://orcid.org/0000-0001-8657-7035
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

BY 4.0



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Лимфопролиферативные заболевания у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: данные регистра Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

**Павлюченко Е.С.[1], Махортова С.А.[1], Трофимов Е.А.[1], Мазуров В.И.[1,2], Самигуллина Р.Р.[1,2], Инамова О.В.[2]**

*[1]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25 им. В.А. Насоновой», Санкт-Петербург*

*[1]Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [2]Россия, 190068, Санкт-Петербург, Большая Подьяческая ул., 30*

*Иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) являются значимым фактором риска развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ). Крупные исследования подтвердили существование двусторонней связи между аутоиммунными процессами и лимфомагенезом.*

***Цель** исследования – оценить взаимосвязь ЛПЗ и ИВРЗ, а также влияние сопутствующей патологии на их течение.*

***Материал и методы.** Проанализирована 19 561 история болезни пациентов с ревматологическим и онкогематологическим диагнозами, наблюдавшихся на базе отделений Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова с 2012 по 2025 г.*

***Результаты и обсуждение.** Из 47 случаев сочетания ИВРЗ и ЛПЗ 16 (35%) приходилось на диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВКЛ). Наличие диагноза ревматоидного артрита (РА) было тесно связано с развитием ДВКЛ (R=0,513, p<0,01). Лимфомы с индолентным течением чаще наблюдались у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (R=0,410, p<0,01). У пациентов с умеренной (R=0,308; p<0,05) и высокой (R=0,352, p<0,05) активностью РА значимо чаще выявлялись ЛПЗ, в частности ДВКЛ, болезнь Кастлемана и Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.*

*Обнаруженная умеренная корреляция между применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и развитием болезни Кастлемана, а также Т-клеточного лейкоза требует крайне осторожной интерпретации, особенно с учетом малочисленности наблюдений (n=2).*

*При расчете индекса коморбидности Чарлсона (CCI) 18 (39%) пациентов в сумме набрали 2–3 балла, что соответствует умеренному 10-летнему риску смертности, 16 (33%) – ≥4 балла (высокий риск), 13 (28%) – 0–1 балл (минимальный риск).*

***Заключение.** ЛПЗ у пациентов с ИВРЗ встречаются чаще, чем в общей популяции. Наиболее значимые ассоциации: РА и ДВКЛ; системные васкулиты и лимфома мантийной зоны и лимфома Ходжкина. Риск ЛПЗ повышается при высокой активности ИВРЗ, особенно на ранних этапах заболевания. Связь ГИБП с болезнью Кастлемана и Т-клеточным лейкозом незначима и требует осторожной интерпретации. Риск ЛПЗ возрастает с увеличением числа коморбидных состояний.*

***Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания; лимфопролиферативные заболевания; лимфома; коморбидность; сопутствующие заболевания.*

***Контакты:** Светлана Александровна Махортова; **m.akhortova.svetlana@yandex.ru***

***Для цитирования:** Павлюченко ЕС, Махортова СА, Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Самигуллина РР, Инамова ОВ. Лимфопролиферативные заболевания у пациентов с иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями: данные регистра Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Современная ревматология. 2026;20(5):61–67. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-61-67*

# *Lymphoproliferative disorders in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: registry data from I.I. Mechnikov North-Western State Medical University*

***Pavlyuchenko E.S.[1], Makhortova S.A.[1], Trofimov E.A.[1], Mazurov V.I.[1,2], Samigullina R.R.[1,2], Inamova O.V.[2]***

*[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [2]V.A. Nasonova Clinical Rheumatology Hospital №25, Saint Petersburg*

*[1]41, Kirochnaya Street, Saint Petersburg 191015, Russia; [2]30, Bolshaya Podyacheskaya Street, Saint Petersburg 190068, Russia*

*Immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs) are a significant risk factor for the development of lymphoproliferative disorders (LPDs). Large studies have confirmed a bidirectional association between autoimmune processes and lymphomagenesis.*
***Objective:*** *to assess the association between LPDs and IMIRDs, as well as the impact of comorbidities on their course.*
***Material and methods.*** *A total of 19,561 medical records of patients with rheumatologic and oncohematologic diagnoses who were followed at the departments of I.I. Mechnikov North-Western State Medical University from 2012 to 2025 were analyzed.*
***Results and discussion.*** *Of 47 cases of coexisting IMIRDs and LPDs, 16 (35%) were diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). A diagnosis of rheumatoid arthritis (RA) was closely associated with the development of DLBCL (R=0.513; p<0.01). Indolent lymphomas were more common in patients with systemic connective tissue diseases (R=0.410; p<0.01). LPDs, particularly DLBCL, Castleman disease, and T-cell large granular lymphocytic leukemia, were significantly more common in patients with moderate (R=0.308; p<0.05) and high (R=0.352; p<0.05) RA activity. The observed moderate correlation between the use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and the development of Castleman disease and T-cell large granular lymphocytic leukemia requires extremely cautious interpretation, particularly given the small number of observations (n=2).*
*According to the Charlson Comorbidity Index (CCI), 18 (39%) patients had a total score of 2–3 points, corresponding to a moderate 10-year mortality risk; 16 (33%) had a score of ≥4 points (high risk), and 13 (28%) had a score of 0–1 point (minimal risk).*
***Conclusion.*** *LPDs are more common in patients with IMIRDs than in the general population. The most significant associations were between RA and DLBCL, and between systemic vasculitides and mantle cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. The risk of LPDs increases with high IMIRD activity, particularly at early stages of the disease. The association of bDMARDs with Castleman disease and T-cell leukemia is weak and requires cautious interpretation. The risk of LPDs increases with the number of comorbid conditions.*

***Keywords:*** *immune-mediated inflammatory rheumatic diseases; lymphoproliferative disorders; lymphoma; comorbidity; concomitant diseases.*
***Contact:*** *Svetlana Aleksandrovna Makhortova;* ***m.akhortova.svetlana@yandex.ru***
***For citation:*** *Pavlyuchenko ES, Makhortova SA, Trofimov EA, Mazurov VI, Samigullina RR, Inamova OV. Lymphoproliferative disorders in patients with immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: registry data from I.I. Mechnikov North-Western State Medical University. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):61–67 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-61-67*

О наличии взаимосвязи аутоиммунного и лимфопролиферативного процессов известно давно: ряд иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) ассоциирован с повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [1, 2]. Однако вклад самого ИВРЗ, особенностей пациента и проводимой терапии в развитие конкретных типов лимфом остается неясным. Данные о влиянии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) неоднозначны: в одних исследованиях было продемонстрировано повышение риска возникновения лимфомы при использовании ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНОα) у пациентов с ревматоидным артритом (РА), в других – снижение этого риска по сравнению с общей популяцией [3–5].

Небольшое число работ и противоречивость результатов послужили предпосылками для проведения нашего исследования, **целью** которого стала оценка взаимосвязи ЛПЗ и ИВРЗ, а также влияния сопутствующей патологии на их течение.

**Материал и методы.** Настоящее исследование проводилось на базах отделения гематологии и химиотерапии и ревматологического отделения Клиники им. Э.Э. Эйхвальда, а также Городского центра генно-инженерной биологической терапии. Нами были проанализированы истории болезни пациентов (с 2012 по 2025 г.), имеющих ревматологический и онкогематологический диагнозы (II и XIII разделы МКБ-10). Из 19 561 истории болезни пациентов с ИВРЗ в исследование было включено 47, удовлетворявших критериям включения.

*Критерии включения*: наличие достоверного диагноза любого ИВРЗ; наличие в анамнезе или в настоящее время достоверного диагноза ЛПЗ.

*Критерии невключения*: возраст до 18 лет.

Оценивались демографические характеристики пациентов (пол, возраст), клинико-лабораторные особенности, наличие сопутствующих заболеваний. Активность заболевания определяли по индексам активности: для РА – DAS28 (Disease Activity Score 28), для аксиальных спондилоартритов (СпА) – ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), для псориатического артрита – DAPSA (Disease Activity In Psoriatic Arthritis), а также по уровню СРБ.

Был проведен тематический поиск публикаций в базах данных eLibrary, PubMed, Google Scholar и проанализировано более 20 крупных работ за последние 5 лет, в которых изучались связь ИВРЗ с ЛПЗ и влияние проводимой терапии и сопутствующей патологии на развитие и течение данных заболеваний.

*Статистическая обработка данных* выполнена с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics версии 27.1. Были применены частотный анализ и расчет процентной доли, анализ связи с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена и анализ причинно-следственных связей с использованием таблиц сопряженности (совместного распределения частот).

**Результаты.** Из 47 пациентов, включенных в исследование, 29 (61,7%) имели РА, 10 (21,28%) – заболевание из группы системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), 6 (12,77%) – заболевание из группы СпА и 2 (4,26%) – системный васкулит – СВ (табл. 1).

Наиболее часто ЛПЗ выявлялись у женщин (n=32, 68%). Средний возраст пациентов на момент обнаружения опухоли был 64,2±12 лет. Медиана времени между установлением диагнозов ИВРЗ и ЛПЗ составляла 7,8 [0; 35] года. При анализе данных выявлено 4 случая, когда диагноз ИВРЗ был установлен непосредственно после развития ЛПЗ. Всего зафиксировано 6 летальных исходов, из которых 3 (50%) стали прямым следствием ЛПЗ.

В зависимости от длительности течения ИВРЗ пациенты были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли пациенты с ИВРЗ продолжительностью <5 лет (n=20, 50,0%) во 2-ю – от 5 до 10 лет (n=5, 10,64%), в 3-ю – ≥10 лет (n=12, 39,29%).

**Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование**
**Table 1. Characteristics of patients included in the study**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Пол: | |
| женский | 32 (68,09) |
| мужской | 15 (31,91) |
| Возраст на момент установления диагноза ЛПЗ, годы, M±SD | 64,2±12 |
| Время между установлением диагнозов ИВРЗ и ЛПЗ, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 7,8 [0; 35] |
| Длительность течения ИВРЗ на момент установления диагноза ЛПЗ, годы: | |
| <5 | 20 (54,50) |
| 5–10 | 5 (13,51) |
| >10 | 12 (32,43) |
| нет данных | 10 |
| ИВРЗ: | |
| РА | 29 (61,70) |
| СЗСТ | 10 (21,28) |
| СпА | 6 (12,77) |
| СВ | 2 (4,26) |
| ЛПЗ: | |
| ДВКЛ | 14 (29,79) |
| классическая лимфома Ходжкина | 5 (10,64) |
| лимфома маргинальной зоны | 5 (10,64) |
| MALT-лимфома | 4 (8,51) |
| фолликулярная лимфома | 4 (8,51) |
| множественная миелома | 4 (8,51) |
| нодулярная лимфома Ходжкина | 2 (4,26) |
| лимфома мантийной зоны | 2 (4,26) |
| Т-клеточная лимфома | 2 (4,26) |
| В-клеточный хронический лимфолейкоз | 2 (4,26) |
| Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов | 1 (2,13) |
| болезнь Кастлемана | 1 (2,13) |
| макроглобулинемия Вальденстрема | 1 (2,13) |
| Форма лимфомы: | |
| агрессивная | 16 (36,0) |
| индолентная | 29 (64,0) |
| Терапия ИВРЗ | |
| ГИБП, | 9 (13,43) |
| *в том числе:* | |
| РТМ | 6 (66,67) |
| иИЛ6 | 2 (22,22) |
| иФНОα | 1 (11,11) |
| ГК | 23 (34,33) |
| МТ | 20 (29,85) |
| СУЛЬФ | 1 (1,49) |
| АЗА | 1 (1,49) |
| ЦФ | 5 (7,46) |
| ГКХ | 4 (5,97) |
| ЛЕФ | 4 (5,97) |
| Терапия ЛПЗ: | |
| РТМ | 3 (10,71) |
| полихимиотерапия с РТМ | 14 (50,00) |
| полихимиотерапия без РТМ | 11 (39,29) |

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе (здесь и в табл. 2). ДВКЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; РТМ – ритуксимаб; иИЛ6 – ингибиторы интерлейкина 6; ГК – глюкокортикоиды; МТ – метотрексат; СУЛЬФ – сульфасалазин; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфан; ГКХ – гидроксихлорохин; ЛЕФ – лефлуномид.

В 10 случаях установить длительность заболевания не представлялось возможным из-за недостаточности сведений анамнеза и отсутствия соответствующей документации.

Всего выявлено 47 случаев ЛПЗ у пациентов с ИВРЗ. В 14 (29,79%) случаях диагностирована ДВКЛ, в том числе в 4 (40%) – GCB-подтип и в 6 (60%) – non-GCB-подтип. У 4 (28,57%) из 14 пациентов подтип не был определен в связи с отсутствием патоморфологической документации.

Агрессивные лимфомы были тесно связаны с диагнозом РА (R=0,417, p<0,01), в то время как индолентные варианты чаще наблюдались у пациентов с СЗСТ (R=0,410, p<0,01). При этом индолентная неходжскинская лимфома (НХЛ)

**Таблица 2. Характеристика пациентов с РА**
**Table 2. Characteristics of patients with RA**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Пол: | |
| женский | 20 (68,97) |
| мужской | 9 (31,03) |
| Длительность течения РА на момент установления диагноза ЛПЗ, годы, M±SD | 10,17±9,77 |
| РФ+ | 19 (76,0) |
| РФ- | 6 (24,0) |
| Нет данных | 4 |
| АЦЦП+ | 9 (50,0) |
| АЦЦП- | 9 (50,0) |
| Нет данных | 11 |
| Активность РА по индексу DAS28: | |
| ремиссия | 2 (11,0) |
| низкая | 2 (11,0) |
| умеренная | 7 (39,0) |
| высокая | 7 (39,0) |
| нет данных | 11 |
| Рентгенологическая стадия: | |
| I | 4 (17,0) |
| II | 9 (37,0) |
| III | 7 (29,0) |
| IV | 4 (17,0) |
| нет данных | 5 |
| ФК: | |
| I | 3 (13,0) |
| II | 14 (61,0) |
| III | 6 (26,0) |
| IV | 0 |
| нет данных | 6 |
| Системные проявления: | |
| ревматоидные узелки | 2 (13,0) |
| невропатия | 2 (13,0) |
| серозит | 1 (7,0) |
| СШ | 6 (40,0) |
| офтальмопатия | 1 (7,0) |
| ИПЛ | 3 (20,0) |

**Примечание.** РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; ФК – функциональный класс; СШ – синдром Шегрена; ИПЛ – интерстициальное поражение легких.

тесно коррелировала с отсутствием РА (R=-0,531, p<0,01) и с наличием СЗСТ (R=0,410, p<0,01).

Шкала прогнозирования течения ДВКЛ (National Comprehensive Cancer Network International Prognostic Index, NCCP-IPI) позволяет оценить 5-летнюю выживаемость пациентов с данным диагнозом. По данной шкале 4 (33%) пациента набрали в сумме ≥6 баллов. Это говорит о том, что 5-летняя выживаемость может составить 33%. Также 3 (25%) пациента набрали 4–5 баллов, 5 (42%) – 2–3 балла. У 2 (14,29%) пациентов оценка риска не проводилась.

Выявлена тесная связь между СпА и фолликулярной лимфомой (R=0,385, p<0,01) и умеренная – со множественной миеломой (R=0,340, p<0,05).

СВ тесно коррелировал с наличием лимфомы мантийной зоны (R=0,495, p<0,01), MALT-лимфомы (R=0,400, p<0,01) и умеренно – с наличием лимфомы Ходжкина (R=0,326, p<0,05).

Самой многочисленной группой пациентов с ИВРЗ с ЛПЗ являлись больные РА (табл. 2). Из них 19 (76%) были позитивны по РФ, 9 (50%) – по АЦЦП. Длительность течения РА составила в среднем 10,17±9,77 (от 0 до 35) лет. 7 (39%) больных имели умеренную и еще 7 (39%) – высокую активность по DAS28, что могло способствовать повышению риска развития ЛПЗ на фоне хронического воспаления.

Наиболее часто определялись II и III рентгенологические стадии РА – у 9 (37%) и 7 (29%) больных соответственно. 14 (61%) пациентов имели II, 6 (26%) – III и 3 (13%) – I ФК. В связи с ретроспективным характером исследования у части пациентов отсутствовали данные об отдельных параметрах: серологическая характеристика РА (у 4) и активность заболевания на момент выявления ЛПЗ (у 11), рентгенологическая стадия (у 5), ФК (у 6).

Системные проявления РА (СШ, ИПЛ, ревматоидные узелки, офтальмопатия и серозит) зарегистрированы у 9 пациентов.

**Таблица 3. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания, n (%)**
**Table 3. Most common concomitant diseases, n (%)**

| Заболевание | Группа в целом (n=47) | РА (n=29) | СЗСТ (n=10) | СпА (n=6) | СВ (n=2) | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| АГ | 20 (42,5) | 17 (58,6) | 3 (30) | 0 | 0 | **0,004** |
| ИБС | 12 (25,5) | 12 (41,4) | 0 | 0 | 0 | **0,001** |
| Хронический гастрит | 17 (36,2) | 12 (41,4) | 4 (40) | 1 (16,7) | 0 | 0,138 |
| Дегенеративно-дистрофическое заболевание позвоночника | 11 (23,4) | 8 (27,6) | 2 (20) | 1 (16,7) | 0 | 0,401 |
| Желчнокаменная болезнь | 7 (14,9) | 4 (13,8) | 2 (20) | 1 (16,7) | 0 | 0,793 |

Наличие РА было тесно ассоциировано с развитием ДВКЛ (R=0,513, p<0,01). Данный тип лимфом отличается высокой пролиферативной и митотической активностью, на что указывает более высокий уровень ki-67 (R=0,407, p<0,01).

Агрессивная форма лимфомы была тесно связана с диагнозом РА (R=0,417, p<0,01) и отсутствием СЗСТ (R= -0,339, p<0,05). При этом индолентная НХЛ тесно ассоциирована с отсутствием РА (R=-0,531, p<0,01) и наличием СЗСТ (R=0,410, p<0,01). Обнаружена умеренная положительная корреляция между применением ГИБП и развитием болезни Кастлемана (R=0,352, p<0,05) и Т-клеточного лейкоза (R=0,352, p<0,05).

Сопутствующие заболевания представлены в табл. 3. Обращало на себя внимание большое число пациентов, имеющих артериальную гипертензию (АГ) и ишемическую болезнь сердца (ИБС). При расчете индекса коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI) 18 (38,3%) пациентов в сумме набрали 2–3 балла, что соответствует умеренному 10-летнему риску смертности, 16 (34,0%) – ≥4 балла (высокий риск), 13 (27,6%) – 0–1 балл (минимальный риск). У пациентов с минимальным риском 10-летней смертности реже встречались ДВКЛ и MALT-лимфома (R1=-0,299, R2= -0,323, p<0,05). Также в данной группе чаще имелись бессимптомные варианты лимфом (А по Ann Arbor). Между средним риском (CCI 2–3 балла) и развитием ЛПЗ связи не было (p>0,05). CCI ≥4 был умеренно связан с наличием Т-клеточной лимфомы (R=0,308, p<0,05) и В-симптомов (R=0,306, p<0,05).

**Обсуждение**

*Генетическая предрасположенность*. Существуют общие генетические предикторы развития ИВРЗ и неоплазий. Полиморфизмы генов *STAT4* и *TNFAIP3* ассоциированы с развитием СШ и MALT-лимфомы [6, 7]. По данным X. Yu и соавт. [8], выявлено более 70 общих локусов риска для аутоиммунных патологий и В-клеточного острого лимфобластного лейкоза, вовлеченных в активацию В-клеток и сигнальный путь JAK-STAT. Дополнительным связующим звеном выступает вирус Эпштейна–Барр: гены предрасположенности к ИВРЗ и ЛПЗ ассоциированы с его тропностью к Т-лимфоцитам, что указывает на общность факторов риска ИВРЗ и ЛПЗ [9, 10].

*Хроническое воспаление*. Центральным звеном, связывающим ИВРЗ и ЛПЗ, является хроническая антигенная стимуляция. Так, при высокой воспалительной активности риск развития ЛПЗ возрастал в 70 раз. Длительное течение ИВРЗ сопровождалось персистирующей активацией лимфоцитов, повышением вероятности злокачественной трансформации, а также истощением противоопухолевого иммунного надзора с участием цитотоксических Т- и NK-клеток [11, 12]. Дополнительными факторами риска ЛПЗ при РА являлись синдром Фелти, СШ, а также сама синовиальная оболочка: у части пациентов в ней были сформированы лимфоидные скопления с реактивными зародышевыми центрами [3, 5, 13]. В нашем исследовании у 78% пациентов с РА отмечалась умеренная или высокая активность заболевания, а у 31% – системные проявления, включая СШ. Это согласуется с данными S.S. Wang [14], указывающими на умеренную связь ДВКЛ с РА и пограничную – с СКВ; в настоящем исследовании также подтверждена тесная связь ДВКЛ с РА.

*Иммуносупрессивная терапия*. Вопрос о назначении иммуносупрессивной терапии пациентам с ИВРЗ и ЛПЗ остается дискуссионным, однако приоритетом обычно является контроль воспалительной активности. В нашем исследовании влияния иммунодепрессантов на развитие или рецидив ЛПЗ не выявлено.

Применение ГИБП является маркером наиболее тяжелого, рефрактерного и активного ИВРЗ. Как убедительно показывает исследование E. Baecklund и соавт. [15], именно хроническая воспалительная активность самого заболевания, а не его лечение является ключевым драйвером лимфопролиферации. Таким образом, пациенты, которым требуется терапия ГИБП, исходно имели самый высокий риск развития любых ЛПЗ [16].

Умеренная корреляция применения ГИБП с развитием болезни Кастлемана и Т-клеточного лейкоза требует осторожной интерпретации, особенно с учетом малочисленности наблюдений (n=2). Вероятно, терапия ГИБП выступает здесь не этиологическим фактором, а маркером высокой активности ИВРЗ. Это согласуется с данными E. Baecklund и соавт. [15], выявивших 25-кратное увеличение риска лимфомагенеза при высокой воспалительной активности РА независимо от характера лечения.

H. Nagafuchi и соавт. [17] изучали связь между течением ЛПЗ и лечением РА, а также между рецидивом РА и лечением ЛПЗ. У пациентов с ЛПЗ, получавших РТМ, значительно реже отмечались рецидивы РА. Данный факт объясняется анти-В-клеточным эффектом самого РТМ, поэтому он активно используется в лечении пациентов с ИВРЗ и ЛПЗ в анамнезе [17–21].

Показано, что иФНОα могут индуцировать гуморальную аутоиммунизацию (продукцию антинуклеарных антител, антител к двуспиральной ДНК) через подавление Т-клеточного контроля над аутореактивными В-клетками [22, 23]. Несмотря

на редкость манифестного волчаночноподобного синдрома, такая модуляция иммунного ответа подтверждает нелинейный характер влияния ГИБП на риск лимфопролиферации, требующий учета иммуногенности и побочных иммунологических эффектов терапии [24].

*Коморбидность*. Важное значение имеет сопутствующая патология. Наше исследование выявило, что для пациентов с сочетанием ИВРЗ и ЛПЗ характерен высокий индекс коморбидности (72% пациентов имели CCI ≥2), что, несомненно, влияет на общий прогноз и, вероятно, ограничивает возможность проведения полноценной противоопухолевой терапии и снижает ее эффективность [25].

Отсутствие в нашем исследовании прямого сравнения исходов терапии у пациентов с ДВКЛ с таковыми у пациентов без ИВРЗ не позволяет сделать окончательный вывод о влиянии аутоиммунного фона на прогноз. Тем не менее высокая коморбидность в изученной когорте дает основания предположить, что течение ЛПЗ у таких пациентов может быть более тяжелым, а ответ на терапию – менее предсказуемым [25].

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были АГ и ИБС. Следует учитывать, что сердечно-сосудистая патология сама по себе может оказывать неблагоприятное влияние на онкогенез, в том числе за счет высвобождения растворимых факторов, таких как серпины и сигнальные молекулы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [26].

**Заключение.** Наше исследование подтвердило статистические данные: ЛПЗ у пациентов с ИВРЗ встречаются значительно чаще (0,24%), чем в общей популяции (0,02%). Выявлена связь РА с ДВКЛ, при СВ чаще наблюдались лимфома мантийной зоны и лимфома Ходжкина. Риск ЛПЗ оказался выше при активном аутоиммунном процессе, особенно на ранних стадиях ИВРЗ. Связь ГИБП с болезнью Кастлемана и Т-клеточным лейкозом незначима и требует осторожной интерпретации из-за малого числа наблюдений. Важную роль играет сопутствующая патология: чем больше коморбидных факторов имеется у пациента, тем выше риск развития ЛПЗ.

Основу профилактики ЛПЗ составляют контроль активности ИВРЗ и компенсация коморбидных состояний. Ревматологам следует сохранять онконастороженность и обследовать пациентов со стажем ИВРЗ более 7 лет на наличие ЛПЗ. Необходимы дальнейшие исследования влияния иммуносупрессивной терапии и коморбидности на риск и прогноз ЛПЗ у пациентов с ИВРЗ.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Favalli EG, Grossi F, Batticciotto A, et al. Spondyloarthritis and Risk of Malignancy: A Narrative Review on a Still Controversial Issue. *Rheumatol Ther.* 2025 Feb;12(1):25-36. doi: 10.1007/s40744-024-00734-6.
2. Yadlapati S, Efthimiou P. Autoimmune/Inflammatory Arthritis Associated Lymphomas: Who Is at Risk? *Biomed Res Int.* 2016:2016: 8631061. doi: 10.1155/2016/8631061.
3. Kedra J, Nocturne G, Mariette X, Seror R. Inflammation-targeted therapies and cancer. *Joint Bone Spine.* 2021 Jul;88(4):105176. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105176.
4. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, et al. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2025-2030. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211623.
5. Hellgren K, Di Giuseppe D, Smedby KE, et al; ARTIS study group. Lymphoma risks in patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs-a Swedish cohort study of risks by time, drug and lymphoma subtype. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 1;60(2):809-819. doi: 10.1093/rheumatology/keaa330.
6. Barcellini W, Giannotta JA, Fattizzo B. Autoimmune Complications in Hematologic Neoplasms. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 26; 13(7):1532. doi: 10.3390/cancers13071532.
7. Гусева ИА, Торгашина АВ, Хван ЮИ и др. Взаимосвязь полиморфизмов генов IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865) и TNFAIP3 (rs6920220, rs2230926) с синдромом Шегрена и его осложнением – MALT-лимфомой. Современная ревматология. 2023;17(5):29-35.
Guseva IA, Torgashina AV, Khvan YuI, et al. Association of IRF5 (rs2004640), STAT4 (rs7574865), and TNFAIP3 (rs6920220, rs2230926) gene polymorphisms with primary Sjögren's syndrome and its complication, MALT-lymphoma. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(5):29-35. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-29-35
8. Yu X, Chen Y, Chen J, et al. Shared genetic architecture between autoimmune disorders and B-cell acute lymphoblastic leukemia: insights from large-scale genome-wide cross-trait analysis. *BMC Med.* 2024 Apr 15;22(1): 161. doi: 10.1186/s12916-024-03385-0.
9. Banko A, Miljanovic D, Lazarevic I, et al. New Evidence of Significant Association between EBV Presence and Lymphoproliferative Disorders Susceptibility in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Viruses*. 2022 Jan 10; 14(1):115. doi: 10.3390/v14010115.
10. He J, Williamson L, Cai K, et al. Epstein–Barr virus-related lymphoma in rheumatoid arthritis: implications for long-term usage of immunosuppressive drugs and review of the literature. *Intern Med J.* 2022 Oct;52(10): 1717-1723. doi: 10.1111/imj.15390.
11. Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, et al. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Oct 30;35:100768. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100768.
12. Tokunaga T, Hashimoto H, Yoshida Y, et al. Immunoglobulin D-kappa multiple myeloma in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021 Jan;5(1): 22-28. doi: 10.1080/24725625.2020.1826651.
13. Ding Y, Jaffe ES. Follicular lymphoma involving the synovium in rheumatoid arthritis. *Blood*. 2023 Aug 10;142(6):611. doi: 10.1182/blood.2023021430.
14. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol.* 2023 Nov;60(5):255-266. doi: 10.1053/j.seminhematol.2023.11.004.
15. Baecklund E, Ekbom A, Sparen P, et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ.* 1998 Jul 18;317(7152): 180-1. doi: 10.1136/bmj.317.7152.180.
16. Tsunoda S, Harada T, Kikushige Y, et al. Immunology and targeted therapy in Castleman disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024 Sep;20(9):1101-1112. doi: 10.1080/1744666X.2024.2357689.
17. Nagafuchi H, Goto Y, Suzuki S, et al. Rheumatoid arthritis relapse in patients with other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders and its treatment. *Mod Rheumatol.* 2021 Nov;31(6):1087-1093. doi: 10.1080/14397595.2021.1879367.
18. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Лила АМ и др. Особенности инициации таргетной терапии по рекомендациям EULAR у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями суставов и злокачественными новообразованиями в анамнезе. Современная ревматология. 2025;19(3):33-39.
Trofimov EA, Mazurov VI, Lila AM, et al. Initiating targeted therapy according to EULAR recommendations in patients with inflammatory joint diseases and a history of malignancy. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(3):33-39. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-3-33-39.
19. Takanashi S, Kondo Y, Saito S, et al. Effectiveness and safety of rituximab in special types of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.*

2023 Nov;26(11):2240-2247. doi: 10.1111/1756-185X.14920.
20. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul;73(7):924-939. doi: 10.1002/acr.24596.
21. Трофимов ЕА, Мазуров ВИ, Махортова СА и др. Безопасность биологической и таргетной терапии в отношении риска возникновения злокачественных новообразований. Терапия. 2025;(1):46-53. Trofimov EA, Mazurov VI, Makhortova SA, et al. Safety of biological and targeted therapy in relation to the risk of malignant neoplasms. *Terapiya*. 2025;(1):46-53. (In Russ.).
22. Oter-Lopez B, Llamas-Velasco M, Sanchez-Perez J, Dauden E. Induction of Autoantibodies and Autoimmune Diseases in Patients with Psoriasis Receiving Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Actas Dermosifiliogr*. 2017 Jun;108(5):445-456. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.014.
23. Yücel EN, Ayaz F. Role of macrophages and dendritic cells in autoimmune diseases: a specific focus on tumor necrosis factor targeting therapies against rheumatoid arthritis. *Mol Biol Rep*. 2026 Feb 24;53(1):413. doi: 10.1007/s11033-026-11602-7.
24. Zaitseva O, Wajant H. TNFR2-targeting biologics: Molecular mode of action, possible applications, and future developments. *J Leukoc Biol*. 2026 Feb 9;118(2):qiag002. doi: 10.1093/jleuko/qiag002.
25. Chang WH, Lai AG. Pan-cancer analyses of the associations between 109 pre-existing conditions and cancer treatment patterns across 19 adult cancers. *Sci Rep*. 2024 Jan 3;14(1):464. doi: 10.1038/s41598-024-51161-0.
26. Panigrahi G, Ambs S. How Comorbidities Shape Cancer Biology and Survival. *Trends Cancer*. 2021 Jun;7(6):488-495. doi: 10.1016/j.trecan.2020.12.010.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
30.04.2026/23.08.2026/31.08.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

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

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

Павлюченко Е.С. https://orcid.org/0000-0001-7196-7866
Махортова С.А. https://orcid.org/0000-0001-7812-2655
Трофимов Е.А. https://orcid.org/0000-0003-3236-4485
Мазуров В.И. https://orcid.org/0000-0002-0797-2051
Самигуллина Р.Р. https://orcid.org/0000-0002-6341-3334
Инамова О.В. https://orcid.org/0000-0001-9126-3639

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Морфологическая оценка биоптатов малых слюнных желез у пациентов с болезнью Шегрена: собственные данные

**Хван Ю.И., Торгашина А.В., Семенова Л.И., Глухова С.И.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия*
*111522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

***Цель*** *исследования – сравнение морфологических изменений биоптатов малых слюнных желез (МСЖ) у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и у пациентов контрольной группы без иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ).*

***Материал и методы.*** *В исследование включено 160 пациентов, позитивных по антинуклеарному фактору, и/или с клиническими признаками поражения слюнных, и/или слезных желез, и/или лабораторными изменениями в анализах крови (повышение СОЭ, лейкопения). Для диагностики БШ всем пациентам проведено традиционное комплексное обследование: офтальмологическое, стоматологическое, иммунологическое, УЗИ слюнных желез, биопсия МСЖ с морфологической диагностикой, оценкой лимфоплазмоцитарного инфильтрата и подсчетом focus score (FS), определение активности заболевания по индексу ESSDAI. Полученные при УЗИ изображения были оценены в соответствии с OMERACT SGUS scoring system (SGUS SS) от 0-й до 3-й степени.*

***Результаты и обсуждение.*** *У 101 из 160 пациентов была диагностирована БШ согласно критериям ACR/EULAR 2016 г. (основная группа). У 59 пациентов ИВРЗ отсутствовали (контрольная группа). Очаговый лимфоплазмоцитарный сиаладенит (ОЛС) имелся у 73 из 101 пациента с БШ и у 20 из 59 пациентов без ИВРЗ. Кроме ОЛС, у 17 больных БШ в биоптатах МСЖ определялись сливные инфильтраты, у 7 – очаговый/склерозирующий сиаладенит, у 3 – сиаладеноз и у 1 – вариант нормы. При расчете FS в биоптатах МСЖ у 97 пациентов выявлен FS >0, у 21 – 0<FS<1, у 76 – FS ≥1, в том числе у 17 пациентов с БШ – FS=12. У 4 пациентов при наличии иммунологических, сиалографических и/или офтальмологических признаков БШ в биоптатах отмечались единичные клетки лимфоплазмоцитарной инфильтрации, что недостаточно для расчета FS. У пациентов без ИВРЗ в биоптатах МСЖ, помимо ОЛС, определялись неспецифический хронический сиаладенит (у 16), сиаладеноз (у 8), в 15 случаях патологических изменений в ткани железы не обнаружено. В контрольной группе у 23 пациентов количество клеток воспалительного инфильтрата было недостаточным для расчета FS; у 8 пациентов – FS ≥1; у 28 – 0<FS<1. У позитивных по антителам к Ro (анти-Ro) пациентов FS ≥1 выявлен в 50 наблюдениях, FS=12 – в 10, 0<FS<1 – в 15, у 2 больных FS не представлялось возможным подсчитать.*

*У пациентов с высокой воспалительной активностью заболевания наблюдалась выраженная воспалительная инфильтрация МСЖ. При наличии гипергаммаглобулинемии FS ≥1 имелся у 26, FS=12 – у 6 и 0<FS<1 – у 7 пациентов. Корреляции FS с анти-Ro и гипергаммаглобулинемией не обнаружено. Наличие псевдолимфоидных фолликулов с герминативными центрами у 5 пациентов не ассоциировалось с воспалительной активностью, иммунологическими изменениями, системными проявлениями. Наблюдались значимые различия по FS между пациентами с БШ и пациентами контрольной группы. По данным ROC-анализа, чувствительность FS составила 88%, специфичность – 77 %. Площадь под кривой (AUC) – 0,894 (95% доверительный интервал 0,843–0,944).*

***Заключение.*** *Диагностика поражения слюнных желез при БШ включает не только биопсию МСЖ, но и другие методы визуализации (сиалография, УЗИ). Окончательный диагноз устанавливается на основании совокупности клинических, лабораторных, морфологических, функциональных и визуализационных критериев, поскольку в настоящее время ни один из используемых параметров не обладает достаточной диагностической специфичностью. Биопсию МСЖ с морфологической оценкой биоптата и определением FS необходимо использовать в комплексе с другими исследованиями для точной интерпретации изменений и верификации диагноза.*

***Ключевые слова:*** *болезнь Шегрена; синдром Шегрена; биопсия малых слюнных желез; морфология; focus score.*

***Контакты:*** *Юлия Иннокентиевна Хван;* ***julija.hwan@gmail.com***

***Для цитирования:*** *Хван ЮИ, Торгашина АВ, Семенова ЛИ, Глухова СИ. Морфологическая оценка биоптатов малых слюнных желез у пациентов с болезнью Шегрена: собственные данные. Современная ревматология. 2026;20(5):68–76. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-68-76*

# *Morphological assessment of minor salivary gland biopsy specimens in patients with Sjögren's disease: own data*

***Khvan Yu.I., Torgashina A.V., Semenova L.I., Glukhova S.I.***

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

***Objective:*** *to compare morphological changes in minor salivary gland (MSG) biopsy specimens in patients with Sjögren's disease (SjD) and in control patients without immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IMIRDs).*

***Material and methods.*** *The study included 160 patients who were positive for antinuclear factor and/or had clinical signs of salivary and/or lacrimal*

*gland involvement and/or laboratory abnormalities in blood tests (elevated ESR, leukopenia). To diagnose SjD, all patients underwent a standard comprehensive examination, including ophthalmologic, dental, and immunological assessment, salivary gland ultrasound, MSG biopsy with morphological evaluation, assessment of lymphoplasmacytic infiltration and calculation of the focus score (FS), and assessment of disease activity using ESSDAI. Ultrasound images were evaluated according to the OMERACT SGUS scoring system (SGUS SS), from grade 0 to grade 3.*

***Results and discussion.*** *Of the 160 patients, 101 were diagnosed with SjD according to the 2016 ACR/EULAR criteria (main group). Fifty-nine patients had no IMIRDs (control group). Focal lymphoplasmacytic sialadenitis (FLS) was found in 73 of 101 patients with SjD and in 20 of 59 patients without IMIRDs. In addition to FLS, MSG biopsy specimens from 17 patients with SjD showed confluent infiltrates, 7 had focal/sclerosing sialadenitis, 3 had sialadenosis, and 1 had a normal variant. When FS was calculated in MSG biopsy specimens, 97 patients had FS >0, 21 patients had 0<FS<1, and 76 had FS ≥1, including 17 patients with SjD with FS=12. In 4 patients with immunological, sialographic, and/or ophthalmologic signs of SjD, biopsy specimens contained only isolated lymphoplasmacytic cells, which was insufficient for FS calculation. In patients without IMIRDs, MSG biopsy specimens, in addition to FLS, showed nonspecific chronic sialadenitis in 16 patients and sialadenosis in 8; in 15 cases, no pathological changes were detected in the glandular tissue. In the control group, 23 patients had an insufficient number of inflammatory infiltrate cells for FS calculation; 8 patients had FS ≥1, and 28 had 0<FS<1. Among patients positive for anti-Ro antibodies, FS ≥1 was found in 50 cases, FS=12 in 10, and 0<FS<1 in 15; in 2 patients, FS could not be calculated.*

*Patients with high inflammatory disease activity had pronounced inflammatory infiltration of the MSGs. In the presence of hypergammaglobulinemia, FS ≥1 was found in 26 patients, FS=12 in 6, and 0<FS<1 in 7. No correlation of FS with anti-Ro positivity or hypergammaglobulinemia was found. The presence of pseudolymphoid follicles with germinal centers in 5 patients was not associated with inflammatory activity, immunological abnormalities, or systemic manifestations. Significant differences in FS were observed between patients with SjD and control patients. According to ROC analysis, FS sensitivity was 88% and specificity was 77%. The area under the curve (AUC) was 0.894 (95% CI 0.843–0.944).*

***Conclusion.*** *Diagnosis of salivary gland involvement in SjD includes not only MSG biopsy but also other imaging methods (sialography, ultrasound). The final diagnosis is established based on a combination of clinical, laboratory, morphological, functional, and imaging criteria, since none of the currently used parameters has sufficient diagnostic specificity. MSG biopsy with morphological assessment of the biopsy specimen and determination of FS should be used in combination with other investigations for accurate interpretation of changes and verification of the diagnosis.*

***Keywords:*** *Sjögren's disease; Sjögren's syndrome; minor salivary gland biopsy; morphology; focus score.*

***Contact:*** *Yulia Innokentievna Khvan;* ***julija.hwan@gmail.com***

***For citation:*** *Khvan YuI, Torgashina AV, Semenova LI, Glukhova SI. Morphological assessment of minor salivary gland biopsy specimens in patients with Sjögren's disease: own data. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):68–76 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-68-76*

Морфологическое исследование биоптатов малых слюнных желез (МСЖ) является «золотым стандартом» диагностики болезни Шегрена (БШ) и включено во все международные критерии [1–3]. В то же время морфологи указывают на низкую воспроизводимость результатов оценки изменений в МСЖ и ее недостаточную согласованность с диагнозом [4, 5].

Несмотря на относительную простоту и доступность метода, его инвазивный характер может обусловливать возникновение ряда осложнений [6]. Некоторые авторы считают, что диагностическая ценность данного метода не столь высока, чтобы оправдать хирургическую процедуру и связанные с ней риски [4, 5].

Морфологические параметры МСЖ обладают низкой специфичностью, что может способствовать гипердиагностике БШ при применении международных критериев. В результате возможно формирование группы пациентов с серонегативной формой заболевания [7, 8].

На основании морфологических изменений в тканях МСЖ при БШ выделяют очаговый лимфоплазмоцитарный сиаладенит (ОЛС) и неспецифический хронический сиаладенит (НХС) [9]. ОЛС свойственно наличие одного или нескольких фокусов инфильтрации, состоящих из ≥50 мононуклеарных клеток, преимущественно Т- и В-лимфоцитов [10]. НХС сопровождается ацинарной атрофией, интерстициальным фиброзом, расширением протоков и часто лимфоидными инфильтратами [9].

В 2011 г. в исследовании, проведенном на базе когорты SICCA [9], были описаны различные морфологические диагнозы, установленные на основании изменений в биоптатах МСЖ у пациентов с БШ. Наиболее часто встречались ОЛС, НХС и склерозирующий сиаладенит. В 1% биоптатов не было выявлено патологических изменений.

Развитие морфологической диагностики БШ связано с тремя системами классификации (табл. 1), предложенными для оценки изменений в биоптатах МСЖ D.M. Chisholm и D.K. Masonв 1968 г. [10], J.S. Greenspan и соавт. в 1974 г. [11] и T.M. Tarpley и соавт. также в 1974 г. [12]. Все системы описывают наличие лимфоплазмоцитарного инфильтрата в тканях МСЖ. Оценка по D.M. Chisholm и D.K. Mason [10] предполагает наличие фокусов. J.S. Greenspan и соавт. [11] вводят термин «focus score» (FS), который представляет собой среднее количество фокусов на 4 мм$^2$ ткани МСЖ [11, 13]. T.M. Tarpley и соавт. [12] дополнительно включают в оценку деструкцию ацинусов и фиброз.

Представленные классификации не лишены недостатков. Система D.M. Chisholm и D.K. Mason [10] завышает результат подсчета очагов, так как учитывает все скопления лимфоцитов. Система T.M. Tarpley и соавт. [12] менее точна из-за широких диапазонов оценки (например, 1 или 2 агрегата оцениваются одинаковым числом баллов). Система J.S. Greenspan и соавт. [11] не анализирует размер очагов. Термины «фокус» и «агрегат» по смыслу идентичны, но в различных публикациях используются оба термина. В настоящей статье они представлены в соответствии с первоисточниками.

Для оценки морфологического субстрата в МСЖ при БШ в 2017 г. экспертным консенсусом [13] была введена стандартизированная система FS (табл. 2).

**Таблица 1. Системы оценки биоптатов [10–12]**
**Table 1. Biopsy assessment systems [10–12]**

| D.M. Chrisholm и D.K. Mason | | J.S. Greenspan и соавт. | | T.M. Tarpley и соавт | |
|---|---|---|---|---|---|
| степень | описание | FS | описание | степень | описание |
| 0 | Отсутствует | 1 | 1 фокус | 0 | Нормальное строение |
| 1 | Легкий/минимальный инфильтрат | 2 | 2 фокуса (до 10 фокусов) | 1 | 1 или 2 агрегата (минимальная инфильтрация) |
| 2 | Умеренный инфильтрат или <1 фокуса | 12 | Сливающийся инфильтрат | 2 | >3 агрегатов |
| 3 | 1 фокус | | | 3 | Диффузный инфильтрат с частичной деструкцией ацинарной части с фиброзом или без него |
| 4 | >1 фокуса | | | 4 | Диффузный инфильтрат с фиброзом или без него с полным разрушением структуры железы |

**Примечание.** Фокус – скопление 50 лимфоплазмоцитарных клеток; агрегат состоит приблизительно из 50 клеток (лимфоциты, плазматические клетки).

**Таблица 2. Рекомендации экспертного консенсуса по оценке биоптатов МСЖ при БШ в рутинной практике [13]**
**Table 2. Expert consensus recommendations for assessment of MSG biopsy specimens in SjD in routine practice [13]**

| Общие рекомендации |
|---|
| • Для достоверности рекомендуется исследовать 4 (6, если маленькие) железы, которые должны быть отделены друг от друга (сила рекомендации – D) |
| • Минимальная площадь поверхности исследуемых желез должна составлять 8 мм$^2$ (сила рекомендации – D) |
| • Морфологическое исследование должно определить наличие ОЛС и сопровождаться расчетом FS (сила рекомендации – B) |
| • Необходима оценка степени (отсутствует, легкая, умеренная, тяжелая) атрофии, фиброза, расширения протоков в дополнение к наличию или отсутствию ОЛС (сила рекомендации – C) |
| • Необходимо включать всю площадь железистой поверхности в знаменатель при расчете FS (сила рекомендации – D)<br>• Следует указать наличие или отсутствие зародышевых центров или подобных им структур (сила рекомендации – C) |

**Цель** работы – сравнение морфологических изменений биоптатов МСЖ у пациентов с БШ и в группе контроля без иммуновоспалительного ревматического заболевания (ИВРЗ).

**Пациенты и методы.** В исследование включено 160 пациентов с подозрением на БШ, позитивных по антинуклеарному фактору (АНФ+), и/или с клиническими признаками поражения слюнных желез, и/или слезных желез, и/или с изменениями в анализах крови (повышение СОЭ, лейкопения).

Для диагностики БШ всем пациентам проводилось традиционное комплексное обследование: офтальмологическое, стоматологическое, иммунологическое, УЗИ слюнных желез, биопсия МСЖ с оценкой лимфоплазмоцитарного инфильтрата и подсчетом FS [13], определение активности заболевания по индексу активности БШ (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, ESSDAI) [14]. Полученные при УЗИ изображения были оценены в соответствии с полуколичественной шкалой оценки УЗИ слюнных желез (OMERACT salivary gland ultrasonography scoring system, SGUS SS) от 0-й до 3-й степени [15].

Биопсия МСЖ проводилась врачом-стоматологом. Под местной анестезией выполнялся линейный разрез слизистой оболочки по внутренней поверхности нижней губы длиной 1 см для получения 4–5 МСЖ для морфологического исследования. Затем проводился гемостаз раны с последующим наложением швов и асептической обработкой. Дольки МСЖ фиксировали в смеси спирта (70%) и формола в соотношении 1:1. Материал обрабатывали по общепринятой методике, заливали в парафин. Толщина гистологических срезов составляла 3–4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, проводили PAS-реакцию. Для микроскопической оценки использовали рекомендации экспертного консенсуса по оценке биоптатов МСЖ при БШ в рутинной практике [13], согласно которым FS равен сумме всех фокусов, разделенной на всю площадь желез в мм$^2$ и умноженной на 4 [13, 16, 17]:

$$FS = \frac{N \text{ (сумма всех фокусов)}}{S \text{ (площадь паренхимы}^*\text{) в мм}^2 \times 4}$$

$^*$– без липоматоза и склероза.

*Статистическая обработка данных* проведена с помощью программы Statistica for Windows версия 12.0 и SPSS версия 10.0. Корреляционную связь определяли по коэффициенту Спирмена ($p<0,05$) и U-критерию Манна–Уитни ($p<0,05$).

**Результаты.** При обследовании у 101 из 160 пациентов была диагностирована БШ согласно критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. [1–3]. Остальные 59 пациентов не имели критериальных признаков ИВРЗ. Пациенты были распределены на две группы. В основную группу вошли

98 женщин и 3 мужчин, средний возраст – 45,8±13,1 года, медиана длительности заболевания от появления первых жалоб до установления диагноза – 4 [2; 10] года, средний возраст дебюта заболевания – 40,1±14,1 года. Контрольная группа включала 56 женщин и 3 мужчин, средний возраст – 49,5±14,2 года. Все они обратились к ревматологу с различными жалобами, в основном на сухость. После обследования данных в пользу ИВРЗ, в том числе БШ, не выявлено [1–3]. Сравнительная характеристика пациентов двух групп представлена в табл. 3.

Как в основной, так и в контрольной группе 80% пациентов предъявляли жалобы на сухость во рту и глазах. При инструментальном обследовании у пациентов контрольной группы не выявлено признаков структурных изменений желез и воспалительной активности.

В основной группе ОЛС обнаружен у 73 пациентов, очагово-склерозирующий сиаладенит – у 7, сливные инфильтраты – у 17, сиаладеноз – у 3, вариант нормы – у 1.

Значение FS, указанное в критериях БШ (FS ≥1), от-

**Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с БШ и пациентов контрольной группы, n (%)**
**Table 3. Comparative characteristics of patients with SjD and control patients, n (%)**

| Показатель | Группа БШ (n=101) | Контрольная группа (n=59) | p |
|---|---|---|---|
| Рецидивирующий паротит | 14 (14) | 4 (7) | 0,17 |
| Ретенционная боль | 19 (19) | 6 (10) | 0,14 |
| Сухость во рту | 78 (78) | 47 (80) | 0,72 |
| Сухость в глазах | 78 (78) | 45 (76) | 0,89 |
| Сыпь в анамнезе | 18 (18) | 0 | **0,001** |
| Повышение СОЭ в анамнезе | 42 (42) | 4 (7) | **0,001** |
| Лейкопения в анамнезе | 37 (37) | 2 (3) | **0,001** |
| Активность по ESSDAI:<br>0<br>1<br>2 | <br>35 (35)<br>44 (44)<br>16 (16) | <br>0<br>0<br>0 | <br>**0,001**<br>**0,001**<br>**0,001** |
| Анти-Ro >25 ед/мл | 77 (77) | 0 | **0,001** |
| Анти-La >25 ед/мл | 36 (36) | 1 (2) | **0,001** |
| АНФ Hep2 ≥1:320 | 101 (100) | 36 (61) | **0,001** |
| РФ >30 ед/мл | 50 (50) | 4 (7) | **0,001** |
| Повышение уровня IgG | 49/96 (51) | 1/33 (3) | **0,001** |
| Паренхиматозный паротит по данным сиалографии | 101 (100) | 0 | **0,001** |
| Гиполакримия <10 мм | 67 (67) | 16 (27) | **0,001** |
| Проба Норна >10 с | 78 (77) | 25 (42) | **0,001** |
| СКК OSS, баллы:<br>≥3<br>≥5 | <br>56 (56)<br>24 (24) | <br>5 (8)<br>2 (3) | <br>**0,001**<br>**0,001** |
| Окраска флюоресцеином положительная | 51 (51) | 3 (5) | **0,001** |
| Окраска лиссаминовым зеленым положительная | 34 (34) | 4 (7) | **0,001** |
| Лейкопения | 40/96 (40) | **0/29** | **0,001** |
| Повышение СОЭ на момент обследования | 27 (27) | 2/58 (3) | **0,001** |
| Повышение уровня общего белка | 19/98 (19) | 1/56 (2) | **0,001** |
| Гипергаммаглобулинемия | 39/99 (39) | 0/55 | **0,001** |
| SGUS SS ≥1 | 89 (89) | 9/46 (20) | **0,001** |
| FS нельзя подсчитать | 4 (6) | 23 (39) | **0,001** |
| 0<FS<1 | 21 (21) | 28 (47) | **0,001** |
| 1≤FS<2 | 28 (27) | 7 (12) | **0,039** |

*Продолжение табл. 3*

| Показатель | Группа БШ (n=101) | Контрольная группа (n=59) | p |
|---|---|---|---|
| 2≤FS<3 | 19 (18) | 1 (2) | **0,001** |
| 3≤FS<12 | 12 (12) | 0 | **0,039** |
| FS=12 | 17 (16) | 0 | **0,001** |
| Фокус=0 | 4 (4) | 23 (39) | **0,001** |
| 0<фокус<2 | 8 (8) | 22 (37) | **0,001** |
| Фокус ≥2 | 89 (88) | 14 (24) | **0,001** |

**Примечание.** СКК – сухой кератоконъюнктивит; РФ – ревматоидный фактор; OSS (ocular staining score) – шкала оценки глазного эпителия; анти-Ro – антитела к Ro; анти-La – антитела к La.

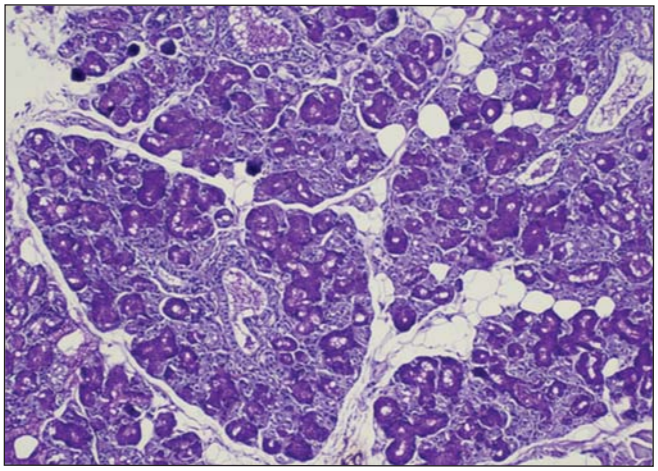


**Рис. 1.** *Хронический слабовыраженный сиаладенит. Гистологический препарат. Дольки МСЖ. Количество ацинусов не снижено. Расширение и пролиферация эпителия внутридольковых протоков. Очаговый липоматоз. Единичные лимфоциты и плазматические клетки. PAS-реакция, ув. 100*
**Fig. 1.** *Mild chronic sialadenitis. Histological specimen. MSG lobules. The number of acini is not reduced. Dilatation and epithelial proliferation of intralobular ducts. Focal lipomatosis. Isolated lymphocytes and plasma cells. PAS reaction, magnification ×100*

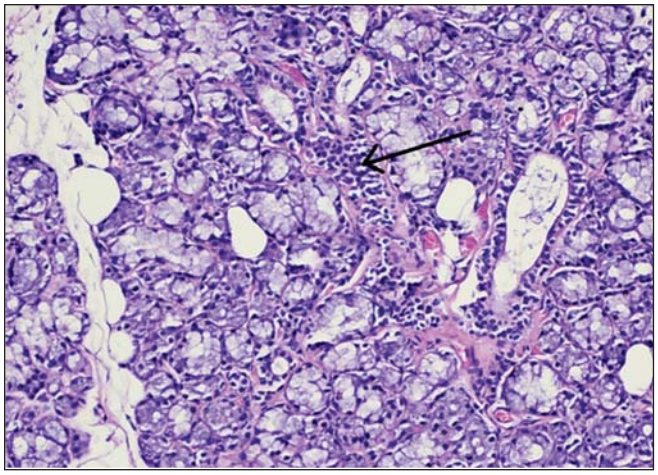


**Рис. 2.** *НХС. Сиаладеноз. Гистологический препарат. Дольки МСЖ. Междольковый очаговый липоматоз. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация. Очаг <50 клеток (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200*
**Fig. 2.** *Nonspecific chronic sialadenitis. Sialadenosis. Histological specimen. MSG lobules. Focal interlobular lipomatosis. Lymphoplasmacytic infiltration. Focus containing <50 cells (arrow). Hematoxylin and eosin staining, magnification ×200*

мечалось у 76 (75%) пациентов с БШ, у 17 (16%) из которых оно было максимальным – FS=12.

У 4 пациентов с БШ при наличии иммунологических, сиалографических и/или офтальмологических признаков заболевания в биоптатах имелись единичные лимфоциты и плазматические клетки (рис. 1, 2), что недостаточно для подсчета FS.

В контрольной группе только у 8 (14%) из 59 пациентов выявлен FS ≥1, в остальных случаях FS либо не превышал 1 (47%), либо количество клеток воспалительного инфильтрата в очаге было <50, поэтому в 23 (39%) наблюдениях подсчет FS был невозможен (см. табл. 3). При этом в данной группе в биоптатах МСЖ у 20 пациентов диагностирован ОЛС, у 16 – НХС, у 8 – сиаладеноз, у 15 ткань железы не имела патологических изменений.

У 21 пациента с БШ отмечались скудные микроскопические изменения с FS <1 (рис. 3), что не является диагностическим признаком. При этом 10 пациентов из этой группы имели развернутую клиническую картину заболевания, характеризовавшуюся тяжелым поражением глаз, средней или высокой системной активностью с внежелезистыми проявлениями (гипергаммаглобулинемия, гипергаммаглобулинемическая пурпура).

У большинства пациентов с высокой воспалительной активностью заболевания наблюдалась выраженная воспалительная инфильтрация МСЖ. На рис 4. представлен биоптат пациентки, высокопозитивной по АНФ, анти-Ro и анти-La, с лейкопенией, нейтропенией, повышением СОЭ, уровня IgG, IgA, IgM, снижением концентрации C3c, гипергаммаглобулинемией.

Из 77 позитивных по анти-Ro пациентов FS ≥1 выявлен у 50, FS=12 – у 10, 0<FS≤1 – у 15 и FS невозможно было рассчитать у 2. В группе пациентов с гипергаммаглобулинемией FS ≥1 имелся у 26, FS=12 – у 6, 0<FS<1 – у 7. Корреляции между FS и анти-Ro или гипергаммаглобулинемией не обнаружено.

У части пациентов в биоптатах МСЖ определялись псевдолимфоидные фолликулы с наличием герминативных центров (рис. 5), считающихся факторами высокого риска развития

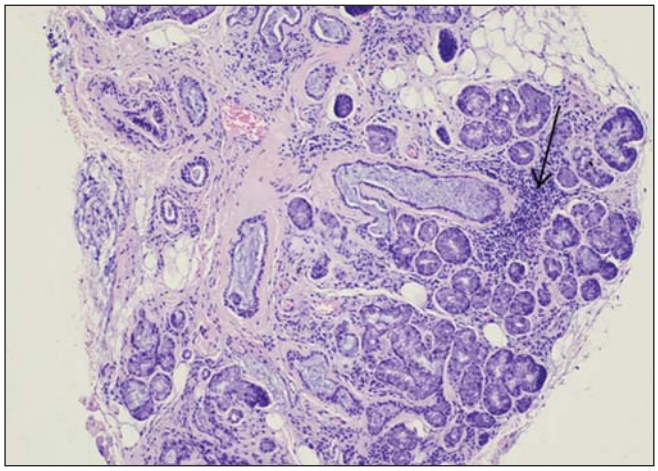


**Рис. 3.** *Очагово-склеротический сиаладенит. Гистологический препарат. Долька МСЖ. Атрофия ацинусов, белковых полулуний и вставочных отделов выводных протоков. Кистозно расширенные внутридольковые протоки, уплощение эпителия, застой слизи в протоках. Очаговый склероз, липоматоз. Очаги воспалительных инфильтратов из лимфоцитов, гистиоцитов и единичных плазматических клеток (стрелка) в перидуктальных пространствах. Снижение синтеза слизи. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100*
**Fig. 3.** *Focal sclerosing sialadenitis. Histological specimen. MSG lobule. Atrophy of acini, serous demilunes, and intercalated portions of the excretory ducts. Cystically dilated intralobular ducts, epithelial flattening, and mucus stasis in the ducts. Focal sclerosis and lipomatosis. Foci of inflammatory infiltrates composed of lymphocytes, histiocytes, and isolated plasma cells (arrow) in the periductal spaces. Reduced mucus synthesis. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×100*

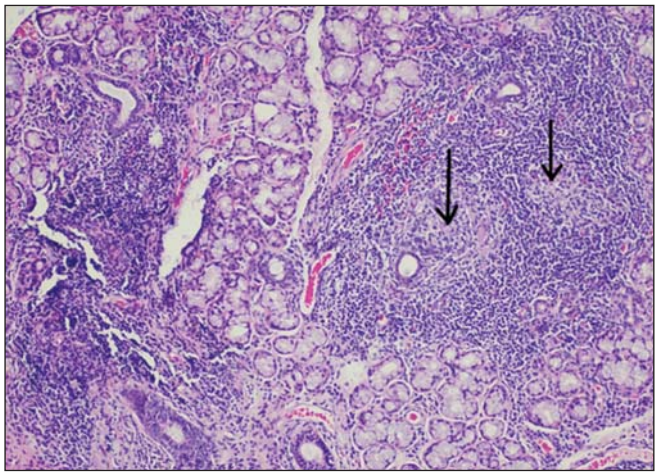


**Рис. 5.** *Очаговый сиаладенит. Гистологический препарат. Дольки МСЖ. Количество ацинусов снижено. Лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация. Псевдолимфоидные фолликулы с герминативными центрами (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200*
**Fig. 5.** *Focal sialadenitis. Histological specimen. MSG lobules. The number of acini is reduced. Lymphoplasmacytic inflammatory infiltration. Pseudolymphoid follicles with germinal centers (arrows). Hematoxylin and eosin staining, magnification ×200*

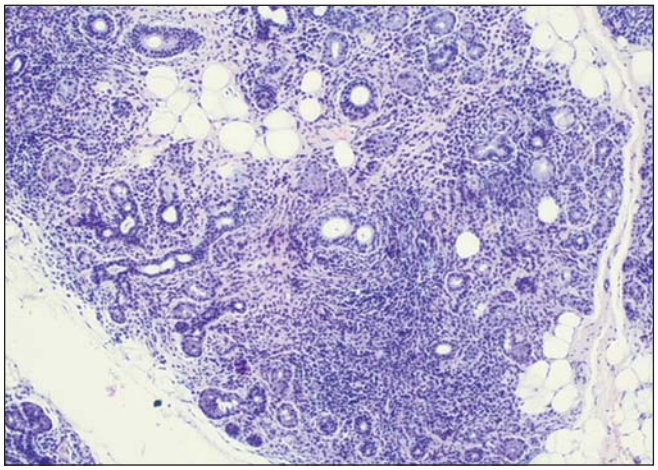


**Рис. 4.** *Очаговый сиаладенит. Гистологический препарат. Дольки МСЖ. Количество ацинусов снижено. Пролиферация эпителия внутридольковых протоков. Очаговый липоматоз. Диффузная лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100*
**Fig. 4.** *Focal sialadenitis. Histological specimen. MSG lobules. The number of acini is reduced. Epithelial proliferation of intralobular ducts. Focal lipomatosis. Diffuse lymphoplasmacytic inflammatory infiltration. Hematoxylin and eosin staining, magnification ×100*

лимфопролиферативных осложнений БШ [6], наиболее распространенным из которых является MALT-лимфома. У наших пациентов псевдолимфоидные фолликулы обнаружены в 5 случаях как при железистой форме заболевания, так и при наличии системных проявлений БШ (см. рис. 5). Корреляции герминативных центров с иммунологическими показателями и системными проявлениями не отмечено.

Наблюдались значимые различия по FS между пациентами с БШ и контрольной группой (p=0,01).

По данным ROC-анализа (рис. 6), чувствительность FS составила 88%, специфичность – 77%. Площадь под кривой (AUC) – 0,894 (95% доверительный интервал 0,843–0,944).

**Обсуждение.** Принято считать, что FS, как и другие системы оценки биоптатов МСЖ, основанные на количестве фокусов, является надежным инструментом выявления классификационных морфологических параметров [4]. Вопрос морфологической диагностики БШ активно обсуждался российскими учеными [17–19]. В работе С.Г. Раденски-Лоповок и соавт. [17] у больных БШ FS составил в среднем 7,32 (от 2,8 до 14,17), при отсутствии ревматического заболевания – 0,48. Из 92 пациентов с БШ у 69 определялся ОЛС.

В некоторых случаях встречаются морфологические изменения, которые сложно интерпретировать в рамках системы оценки биоптата. Например, сливные крупные инфильтраты могут быть расценены как один массивный фокус или как несколько небольших. В таких случаях FS присваивается максимальная оценка – 12 баллов [11, 20].

Недостатком определения FS является ориентация системы оценки исключительно на количество фокусов, без учета их площади: инфильтрат, состоящий из минимального количества клеток (50), и более крупный инфильтрат, содержащий >200 лимфоцитов, оцениваются одинаково. Для лучшей интерпретации степени выраженности воспаления в тканях МСЖ некоторые исследователи предлагают учитывать общую площадь инфильтрата [21, 22].

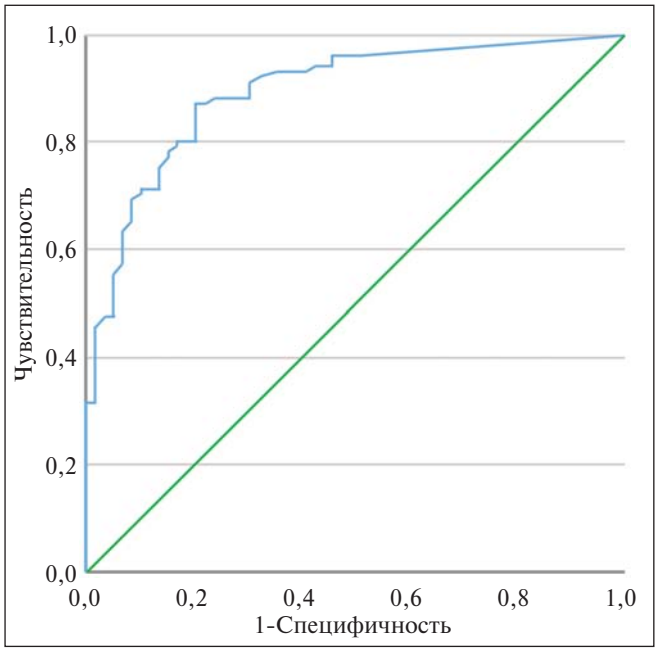



**Рис 6.** *ROC-анализ*
**Fig. 6.** *ROC analysis*

В исследованиях TRACTISS [22] FS был подсчитан в динамике: до и после терапии ритуксимабом (РТМ). На 48-й неделе FS не изменился как у пациентов, получавших РТМ, так и у пациентов группы плацебо. Достоверных изменений FS не выявлено ни через 16, ни через 48 нед после начала терапии ни в одной из групп. При повторной оценке инфильтратов с учетом их размера у пациентов, получавших РТМ, было отмечено значительное уменьшение размеров и площади фокусов на 48-й неделе по сравнению с таковыми в группе плацебо [22].

Для правильной оценки FS рекомендуется проводить анализ площади железистой поверхности не менее 8 мм$^2$ [13]. Морфолог может самостоятельно измерить площадь желез на сканированных препаратах, однако это трудоемкий процесс. Для удобства рекомендовано применение морфометрических программ.

Существует риск ошибок при получении биоптатов МСЖ, особенно у пациентов с небольшим количеством долек и неравномерным распределением фокусов. Несколько уровней срезов при неубедительной морфологической картине позволяет получить более объективные данные, а также увеличить специфичность и диагностическую точность метода [13, 23]. По мнению отечественных авторов, требуется анализ не менее 4 МСЖ [24].

Система оценки и классификации биопсий неоднозначна. Но даже низкий порог в МСЖ с FS ≥1 считается положительным результатом, достаточным при наличии других критериев для подтверждения диагноза БШ [1–3].

D. Guellec и соавт. [25] оценили диагностическую ценность биопсии МСЖ, используя систематический обзор публикаций, отобранных по ключевым словам «слюнные железы», «синдром Шегрена», «биопсия». Значимым для установления диагноза был принят FS ≥1. Из доступных 238 публикаций для анализа было выбрано 9. Чувствительность биопсии МСЖ варьировалась от 63,5 до 93,7%, специфичность – от 61,2 до 100%. В подавляющем большинстве исследований отмечена высокая специфичность FS – 89% [22]. Авторы подчеркивают недостаток информации в представленных исследованиях, что затрудняет полноценную оценку диагностической значимости биопсии МСЖ. В целом отмечены высокая специфичность и положительная прогностическая ценность метода, но вариабельная чувствительность [25, 26].

В нашей работе у 34% больных контрольной группы обнаружены морфологические признаки ОЛС, характерного для БШ, в то время как FS ≥1 был только у 8%. Таким образом, применение расчета FS существенно повышает специфичность морфологической диагностики БШ. При этом известно, что FS ≥1 определялся у 6–9% здоровых лиц без дисфункции слюнных желез в анамнезе в ткани МСЖ и у 5% в околоушных слюнных железах [27–29]. Частота ОЛС составляет 15% у здоровых волонтеров при отсутствии иммунологических изменений и жалоб на сухость во рту и глазах [24]. Таким образом, до 15% пациентов без диагноза БШ при использовании критериев ACR/EULAR будут расцениваться как имеющие в биоптате МСЖ изменения, характерные для БШ. Таким образом, изолированный морфологический критерий, в том числе с подсчетом FS, недостаточен для установления диагноза БШ.

У 18–40% пациентов с БШ результаты биопсии МСЖ отрицательны, т. е. FS <1,0 [29–31]. Эти пациенты могут быть ошибочно классифицированы в соответствии с критериями ACR/EULAR как не имеющие БШ [1–3]. В таких случаях важны клинический диагноз, основанный на мнении экспертов, и проведение полноценного комплексного дообследования. Значение FS <1 не обязательно свидетельствует об отсутствии фокусов инфильтрации в биоптате. Минимальная инфильтрация МСЖ может быть достаточной для установления диагноза ОЛС, но недостаточной для получения значения FS ≥1. ОЛС неэквивалентен FS ≥1, указанному в критериях ACR/EULAR 2016 г., и введение в критерии расчетного параметра FS повышает их специфичность.

Стоит отметить, что лимфоплазмоцитарная инфильтрация и схожие изменения встречаются не только при БШ, но и при ряде других патологических состояний: у ВИЧ-инфицированных, при саркоидозе, гепатите С и др., что требует внимательной дифференциальной диагностики [32].

**Заключение.** Диагностика поражения слюнных желез при БШ включает не только биопсию МСЖ, но и другие методы визуализации (сиалография, УЗИ). Окончательный диагноз устанавливается по совокупности клинических, лабораторных, морфологических, функциональных и визуализационных критериев, поскольку в настоящее время ни один из используемых параметров сам по себе не обладает достаточной диагностической специфичностью.

Проведение биопсии МСЖ с морфологической оценкой биоптата и определением FS необходимо в комплексе с другими исследованиями для точной интерпретации изменений и верификации диагноза.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):475. doi: 10.1002/acr.21591.
2. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571.
3. Хван ЮИ, Торгашина АВ. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2023;61(6):650-657.
Khvan YuI, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjögren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2023;61(6):650-657. (In Russ.).
4. Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):222-233.
5. Zabotti A, Giovannini I, Longhino S, et al. Nuts and bolts of salivary gland pathology in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2023 Dec;41(12):2525-2537. doi: 10.55563/clinexprheumatol/fcjoqx.
6. Clark M, Walsh H, Stephens-Laborde I, Khurram SA. The Value of Labial Gland Biopsies as a Diagnostic Test for Sjögren's Syndrome. *Head Neck Pathol.* 2024 Jul 3;18(1):64. doi: 10.1007/s12105-024-01662-1.
7. Triantafyllias K, Bach M, Otto M, Schwarting A. Diagnostic Value of Labial Minor Salivary Gland Biopsy: Histological Findings of a Large Sicca Cohort and Clinical Associations. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Oct 3;13(19):3117. doi: 10.3390/diagnostics13193117.
8. Lopes AI, Machado-Neves R, Honavar M, Pereira PR. The role of minor salivary glands' biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome and other systemic diseases. *Eur J Intern Med*. 2021 Dec:94:69-72. doi: 10.1016/j.ejim.2021.07.012.
9. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2021-30. doi: 10.1002/art.30381.
10. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol.* 1968 Sep;21(5):656-60. doi: 10.1136/jcp.21.5.656.
11. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, et al. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Feb;37(2):217-29. doi: 10.1016/0030-4220(74)90417-4.
12. Tarpley TM Jr, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974 Jan;37(1):64-74. doi: 10.1016/0030-4220(74)90160-1.
13. Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1161-1168. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210448.
14. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
15. Jousse-Joulin S, D'Agostino MA, Nicolas C, et al. Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjögren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jul;78(7):967-973. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215024.
16. Fox RI. Standardisation of labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: importance for the practicing rheumatologist. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1159-1160. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210851.
17. Раденска-Лоповок СГ, Каранова МС, Занозин АС и др. Оценка морфологической активности болезни Шегрена по биоптатам малых слюнных желез. Архив патологии. 2023;85(1):5-9.
Radenska-Lopovok SG, Karanova MS, Zanozin AS, et al. Evaluation of morphological activity of primary Sjögren's syndrome on bioptates of minor salivary glands. *Arkhiv patologii.* 2023;85(1):5-9. (In Russ.).
18. Кувардин ЕС, Григорьева ИН, Бехтерева ИА и др. Клеточный состав воспалительных инфильтратов малой слюнной железы как дополнительный диагностический критерий первичного синдрома Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2021;59(4):434-441.
Kuvardin ES, Grigor'eva IN, Bekhtereva IA, et al. Cellular composition of the minor salivary gland inflammatory infiltrates as an additional diagnostic criterion for primary Sjögren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(4):434-441. (In Russ.).
19. Кувардин ЕС, Холопова ИВ, Белякова ЕА и др. Диагностическая значимость определения концентрации свободных легких цепей иммуноглобулинов в слюне при первичном синдроме Шегрена. Современная ревматология. 2023;17(1):24-30.
Kuvardin ES, Kholopova IV, Belyakova EA, et al. Diagnostic value of the saliva immunoglobulin free light chains concentrations measured in primary Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(1):24-30. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-1-24-30.
20. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum.* 1984 Feb;27(2):147-56. doi: 10.1002/art.1780270205.
21. Delli K, Haacke EA, Kroese FG, et al. Towards personalised treatment in primary Sjögren's syndrome: baseline parotid histopathology predicts responsiveness to rituximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov;75(11):1933-1938. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208304.
22. Pontarini E, Sciacca E, Chowdhury F, et al. Serum and Tissue Biomarkers Associated With Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome (CRESS) and Sjögren Tool for Assessing Response (STAR) to B Cell-Targeted Therapy in the Trial of Anti-B Cell Therapy in Patients With Primary Sjögren's Syndrome (TRACTISS). *Arthritis Rheumatol.* 2024 May;76(5):763-776. doi: 10.1002/art.42772.
23. Morbini P, Manzo A, Caporali R, et al. Multilevel examination of minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome significantly improves diagnostic performance of AECG classification criteria. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(2):R343-8. doi: 10.1186/ar1486.
24. Симонова МВ, Раденска-Лоповок СГ. Поражение слюнных желез при синдроме и болезни Шёгрена. Диагноз. Дифференциальный диагноз. В кн.: Насонова ВА, редактор. Монография. Москва; 2010. 153 с.
Simonova MV, Radenska-Lopovok SG. Salivary gland damage in Sjögren's syndrome and disease. Diagnosis. Differential diagnosis. In: Nasonova VA, editor. Monograph. Moscow; 2010. 153 p.
25. Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, et al. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013 Jan;12(3):416-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.08.001.
26. Binard A, Devauchelle-Pensec V, Fautrel B, et al. Epidemiology of Sjögren's syndrome: where are we now? *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1):1-4.
27. Radfar L, Kleiner DE, Fox PC, et al. Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 2002 Oct 15;47(5):520-4. doi: 10.1002/art.10668.
28. Pijpe J, Kalk WW, van der Wal JE, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Feb;46(2):335-41. doi: 10.1093/

rheumatology/kel266.
29. Lindahl G, Hedfors E. Focal lymphocytic infiltrates of salivary glands are not confined to Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986:61:52-5.
30. Vitali C, Tavoni A, Simi U, et al. Parotid sialography and minor salivary gland biopsy in the diagnosis of Sjögren's syndrome. A comparative study of 84 patients. *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):262-7.
31. Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1994 Oct;53(10):637-47. doi: 10.1136/ard.53.10.637.
32. Bautista-Vargas M, Vivas AJ, Tobyn GJ. Minor salivary gland biopsy: Its role in the classification and prognosis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2020 Dec;19(12): 102690. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102690.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.04.2026/18.07.2026/27.07.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflictof Interest Statement**

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы, регистрационный № 125020501434-1.

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

The article was prepared within the framework of the basic research project, registration №125020501434-1.

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

Хван Ю.И. https://orcid.org/0000-0003-2314-1466
Торгашина А.В. https://orcid.org/0000-0001-8099-2107
Семенова Л.И. https://orcid.org/0000-0002-1782-7763
Глухова С.И. https://orcid.org/0000-0002-4285-0869

BY 4.0



# Связь фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15) с клинико-иммунологическими показателями и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системной красной волчанкой

**Каратеев Р.А., Кириллова И.Г., Шалыгина М.В., Диатроптов М.Е., Попкова Т.В.**

*ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия*
*Россия, 111522, Москва, Каширское шоссе, 34А*

*Системная красная волчанка (СКВ) ассоциирована с повышенным риском раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В последние годы фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) рассматривается как перспективный биомаркер системного клеточного стресса, воспаления и сердечно-сосудистого повреждения, однако его роль при СКВ и поражении миокарда не изучена.*

***Цель** исследования – оценить уровень GDF-15 у пациентов с СКВ и его связь с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, а также с традиционными факторами риска (ТФР) развития ССЗ и показателями эхокардиографии (ЭхоКГ).*

***Материал и методы.** В исследование включено 100 пациентов с СКВ, соответствовавших критериям SLICC 2012 г., и 30 здоровых лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту. Средний возраст участников – 36,1±11,3 года. Медиана SLEDAI-2K – 8 [6; 13] баллов, длительности болезни – 6,0 [1,3; 13,0] лет. Проводили ЭхоКГ с оценкой глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда левого желудочка (ЛЖ), определение уровня GDF-15 в сыворотке крови.*

***Результаты и обсуждение.** Уровень GDF-15 у пациентов с СКВ был выше, чем у лиц контрольной группы (p<0,001). Повышение концентрации GDF-15 >500 пг/мл ассоциировалось с более высокой частотой артериальной гипертензии (АГ), гипокомплементемии, гипертриглицеридемии, гиперурикемии, повышением уровня креатинина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и СОЭ. По данным ЭхоКГ у больных с GDF-15 >500 пг/мл отмечались более низкие значения отношения максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы (E/A) и скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (E'). Уровни мочевой кислоты (МК), АСТ, альбумина, креатинина, триглицеридов (ТГ) и компонентов комплемента коррелировали с содержанием GDF-15.*

***Заключение.** У больных СКВ уровень GDF-15 выше, чем в контроле. Его увеличение коррелирует с индексом SLEDAI-2K, содержанием ТГ, МК, креатинина, суточной протеинурией и микроальбуминурией, ассоциируется с гипокомплементемией и АГ. Высокий уровень GDF-15 связан с параметрами диастолической функции и ГПД ЛЖ.*

***Ключевые слова:** глобальная продольная деформация; диастолическая дисфункция; GDF-15; системная красная волчанка.*

***Контакты:** Роман Андреевич Каратеев; **romkrat@rambler.ru***

***Для цитирования:** Каратеев РА, Кириллова ИГ, Шалыгина МВ, Диатроптов МЕ, Попкова ТВ. Связь фактора роста и дифференцировки 15 (GDF-15) с клинико-иммунологическими показателями и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2026;20(5):77–85. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-77-85*

# *Association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) with clinical and immunological parameters and traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus*

***Karateev R.A., Kirillova I.G., Shalygina M.V., Diatroptov M.E., Popkova T.V.***

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

*Systemic lupus erythematosus (SLE) is associated with an increased risk of early development of cardiovascular diseases (CVDs). In recent years, growth differentiation factor 15 (GDF-15) has been considered a promising biomarker of systemic cellular stress, inflammation, and cardiovascular damage; however, its role in SLE and myocardial involvement has not been studied.*

***Objective:** to assess GDF-15 levels in patients with SLE and their association with clinical and laboratory manifestations of the disease, as well as with traditional cardiovascular risk factors (TRFs) and echocardiographic parameters.*

***Material and methods.** The study included 100 patients with SLE (meeting the 2012 SLICC criteria) and 30 healthy controls matched by sex and age. The mean age of the participants was 36.1±11.3 years. The median SLEDAI-2K score was 8 [6; 13] points, and the median disease duration was 6.0 [1.3; 13.0] years. Echocardiography was performed with assessment of left ventricular (LV) global longitudinal strain (GLS), and serum GDF-15 levels were measured.*

***Results and discussion.*** *GDF-15 levels were higher in patients with SLE than in controls (p<0.001). Elevated GDF-15 concentrations (>500 pg/mL) were associated with a higher frequency of arterial hypertension (AH), hypocomplementemia, hypertriglyceridemia, and hyperuricemia, as well as increased creatinine, aspartate aminotransferase (AST), and ESR levels. According to echocardiography, patients with GDF-15 >500 pg/mL had lower values of the ratio of peak early diastolic transmitral flow velocity to peak flow velocity during atrial contraction (E/A) and early diastolic mitral annular velocity (E′). Uric acid (UA), AST, albumin, creatinine, triglyceride (TG), and complement component levels correlated with GDF-15 concentrations.*

***Conclusion.*** *GDF-15 levels are higher in patients with SLE than in controls. Increased GDF-15 levels correlate with the SLEDAI-2K score, TG, UA, and creatinine levels, 24-hour proteinuria, and microalbuminuria, and are associated with hypocomplementemia and AH. High GDF-15 levels are associated with parameters of LV diastolic function and GLS.*

***Keywords:*** *global longitudinal strain; diastolic dysfunction; GDF-15; systemic lupus erythematosus.*

***Contact:*** *Roman Andreevich Karateev;* ***romkrat@rambler.ru***

***For citation:*** *Karateev RA, Kirillova IG, Shalygina MV, Diatroptov ME, Popkova TV. Association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) with clinical and immunological parameters and traditional cardiovascular risk factors in patients with systemic lupus erythematosus. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):77–85 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-77-85*

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание с мультисистемными проявлениями, которое сопровождается активацией врожденного и адаптивного иммунитета, продукцией аутоантител и персистирующим воспалением [1]. Нередко СКВ сочетается с сердечно-сосудистой патологией, у таких пациентов повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [2]. По данным мета-анализа N. Bello и соавт. [3], у пациентов с СКВ риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2,24 раза выше по сравнению с общей популяцией. Авторы отмечают увеличение частоты как ишемических событий, так и сердечной недостаточности (СН), что подтверждает необходимость ранней диагностики и мониторинга ССО у этой группы больных. При СКВ отмечается высокая распространенность поражения сердца (нарушения ритма и проводимости, клапанные изменения, перикардит, миокардиальное повреждение и СН), в то же время значительная часть сердечно-сосудистых изменений длительно остается субклинической [4, 5].

Поражение сердечно-сосудистой системы при СКВ носит многофакторный характер, включая воспалительные, аутоиммунные и метаболические механизмы, что требует комплексного диагностического подхода [6, 7]. В связи с этим все большее значение приобретают чувствительные инструментальные методики и биомаркеры, отражающие различные звенья патогенеза сердечно-сосудистой патологии при СКВ. Метод speckle tracking эхокардиографии (ЭхоКГ) обладает высокой чувствительностью к ранним нарушениям сократительной функции миокарда и дает возможность выявлять субклиническое поражение сердца до развития выраженной систолической дисфункции [8]. Несмотря на наличие большого количества биомаркеров, универсальный индикатор, позволяющий обнаружить различные формы поражения сердечно-сосудистой системы на доклинической стадии, пока не определен. NT-proBNP (N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического пептида) остается надежным маркером миокардиальной перегрузки, однако его чувствительность ограничена на ранних этапах и он эффективнее при уже сформированной СН [7].

Фактор роста и дифференцировки 15 (GDF-15) – стресс-индуцируемый циркулирующий цитокин суперсемейства трансформирующего фактора роста β, продукция которого повышается при тканевом повреждении, митохондриальной дисфункции, гипоксии, оксидативном стрессе и хроническом воспалении. При ССЗ, почечных, метаболических, онкологических и воспалительных заболеваниях уровень GDF-15 существенно возрастает, что позволяет рассматривать его как интегративный маркер системного клеточного стресса. Выработка GDF-15 индуцируется в кардиомиоцитах, макрофагах, эндотелиальных клетках и адипоцитах под действием провоспалительных цитокинов, ишемии и метаболической перегрузки. Увеличение уровня GDF-15 указывает на повышенный риск ССЗ и неблагоприятный прогноз. Также отмечены увеличение его концентрации и связь с активностью заболевания при СКВ. Таким образом, GDF-15 представляет собой интегративный биомаркер клеточного стресса, воспаления и кардиометаболических нарушений, а его повышение при СКВ ассоциировано с активностью заболевания и неблагоприятным прогнозом, что открывает перспективы его использования как для стратификации риска ССО, так и в качестве потенциальной терапевтической мишени в иммунорегуляции [9–15].

**Цель** исследования – оценить уровень GDF-15 у пациентов с СКВ и его связь с клиническими и лабораторными проявлениями заболевания, традиционными факторами риска (ТФР) ССЗ и показателями ЭхоКГ.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали пациенты с СКВ, соответствовавшие классификационным критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [16], в возрасте от 18 до 65 лет.

*Критерии включения:* необходимость назначения, возобновления или смены генно-инженерного биологического препарата, а также коррекции иммуносупрессивной терапии вследствие ее неэффективности.

*Критерии исключения:* наличие сахарного диабета, декомпенсированной почечной или печеночной недостаточности, онкологических или инфекционных заболеваний, декомпенсированных пороков сердца, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м$^2$.

Клиническое обследование проводили в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России [17].

Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №18 от 10.10.2024).

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с СКВ (n=100)**
**Table 1. Clinical characteristics of patients with SLE (n=100)**

| Показатель | Значение |
|---|---|
| Пол: женский/мужской | 87(87)/13(13) |
| Возраст, годы, M±SD | 36,1±11,2 |
| Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6,0 [1,3; 13,0] |
| Степень активности по SLEDAI-2K:<br>низкая<br>умеренная<br>высокая<br>очень высокая | <br>25 (24,8)<br>40 (39,6)<br>28 (27,7)<br>7 (6,9) |
| SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили] | 8 [6; 13] |
| ИП SLICC >0 | 65 (65) |
| **Факторы сердечно-сосудистого риска** | |
| ИМТ, кг/м$^2$, Me [25-й; 75-й перцентили] | 23,7 [21,0; 26,8] |
| Курение | 10 (10) |
| АГ | 38 (38) |
| Дислипидемия | 62 (62) |
| ИБС | 1 (1) |
| ОНМК | 1 (1) |
| **Клинические проявления СКВ (на момент включения)** | |
| Поражение кожи | 29 (29) |
| Поражение слизистых оболочек | 21 (21) |
| Нерубцовая алопеция | 38 (38) |
| Артрит/артралгии | 64 (64) |
| Серозит | 18 (18) |
| Нефрит | 36 (36) |
| Нейропсихические нарушения | 6 (6) |
| Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения) | 38 (38) |
| **Иммунологические нарушения (на момент включения)** | |
| АНФ+ | 100 (100) |
| анти-дсДНК+ | 60 (60) |
| анти-Sm+ | 37 (37) |
| аФЛ+ | 26 (26) |
| Гипокомплементемия | 64 (64) |
| **Терапия на момент включения** | |
| ГК | 96 (96) |
| Доза ПЗ, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили] | 10 [5,0; 15] |
| ГКХ | 85 (85) |
| ММФ | 37 (37) |

*Продолжение табл. 1*

| Показатель | Значение |
|---|---|
| АЗА | 8 (8) |
| ЦФ | 4 (4) |
| МТ | 11 (11) |
| СУЛЬФ | 1 (1) |
| ЛЕФ | 1 (1)чч |

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ИП SLICC – индекс повреждения SLICC; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; АНФ – антинуклеарный фактор; анти-дсДНК – антитела к двуспиральной ДНК; анти-Sm – антитела к Smith-антигену; аФЛ – антифосфолипидные антитела; ГК – глюкокортикоиды; ПЗ – преднизолон; ГКХ – гидроксихлорохин; ММФ – микофенолата мофетил; АЗА – азатиоприн; ЦФ – циклофосфамид; МТ – метотрексат; СУЛЬФ – сульфасалазин; ЛЕФ – лефлуномид.

В исследование включено 100 пациентов с СКВ, преобладали женщины (87%). Средний возраст – 36,1±11,2 года, медиана длительности заболевания – 6,0 [1,3; 13,0] лет. Индекс SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) [18] >0 зарегистрирован у 65% участников, медиана индекса SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) [19] составляла 8 [6; 13] баллов, у 67,3% пациентов зафиксирована умеренная или высокая активность заболевания [17] Артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 38%, дислипидемия – у 62%, курение – у 10% больных. Медиана ИМТ составила 23,7 [21,0; 26,8] кг/м$^2$. В контрольную группу вошли 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Клинические проявления, иммунологический профиль и назначенная терапия представлены в табл. 1.

Кардиологическое обследование выполняли в соответствии с клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества [20]. ЭхоКГ с тканевой допплерографией проводили на аппарате Vivid S70 (GE Healthcare, США) датчиком 3,5 МГц в М-, В- и допплеровском режимах. Систо-

**Таблица 2. ТФР ССЗ и клинико-иммунологические показатели СКВ в зависимости от уровня GDF-15 (n=100)**
**Table 2. Traditional cardiovascular risk factors and clinical and immunological parameters of SLE depending on GDF-15 levels (n=100)**

| Показатель | GDF-15 >500 пг/мл (n=46) | GDF-15 ≤500 пг/мл (n=54) |
|---|---|---|
| Пол: женский/мужской, n (%) | 38 (82,6)/8 (17,4) | 49 (90,7)/5 (9,3) |
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 38 [29; 48] | 33 [25; 41] |
| **ТФР ССЗ** | | |
| ИМТ, кг/м$^2$, Me [25-й; 75-й перцентили] | 24,3 [22,2; 27,1] | 23,1 [20,3; 26,2] |
| САД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили] | 120 [105; 125] | 120 [105; 125] |
| ДАД, мм рт. ст., Me [25-й; 75-й перцентили] | 75 [70; 80] | 75 [70; 80] |
| **АГ, n (%)*** | **22 (47,8)** | **16 (29,6)** |
| Наследственность по ССЗ, n (%) | 6 (13,0) | 10 (18,5) |
| **Курение, n (%)*** | **18 (39,1)** | **11 (20,3)** |
| Общий холестерин, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5,16 [4,58; 5,76] | 5,05 [4,32; 5,43] |
| **ТГ, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]*** | **1,78 [1,16; 2,67]** | **1,44 [1,02; 1,80]** |
| ЛПВП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 1,30 [0,96; 1,85] | 1,25 [1,03; 1,60] |
| ЛПНП, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 2,89 [2,24; 3,37] | 2,75 [2,28; 3,17] |
| **МК, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили]*** | **297,5 [254,2; 344,9]** | **256,0 [216,0; 303,5]** |
| **Клинические проявления СКВ на момент включения в исследование** | | |
| Поражение кожи, n (%) | 14 (30,4) | 15 (27,7) |
| Поражение слизистых оболочек, n (%) | 10 (21,7) | 11 (20,8) |
| Нерубцовая алопеция, n (%) | 21 (45,7) | 17 (31,4) |

*Продолжение табл. 2*

| Показатель | GDF-15 >500 пг/мл (n=46) | GDF-15 ≤500 пг/мл (n=54) |
|---|---|---|
| Артрит/артралгии, n (%) | 31 (67,4) | 33 (61,1) |
| Серозит, n (%) | 10 (21,7) | 8 (14,8) |
| Нефрит, n (%) | 18 (39,1) | 18 (33,3) |
| Нейропсихические нарушения, n (%) | 1 (2,2) | 5 (9,2) |
| Гематологические нарушения (гемолитическая анемия, лейкопения, тромбоцитопения), n (%) | 20 (43,5) | 18 (33,3%) |
| **SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]*** | **11 [6; 15]** | **8 [4; 10]** |
| ИП SLICC >0, n (%) | 33 (71,7) | 32 (59,2) |
| Доза ГК (в эквиваленте ПЗ), мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили] | 10 [5; 20] | 10 [5; 12] |

**Примечание.** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности. * – p <0,05.

лическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по фракции выброса (ФВ), глобальную продольную деформацию (ГПД) ЛЖ – методом speckle tracking (норма ≥-19% согласно инструкции производителя). Критерии субклинической дисфункции ЛЖ определяли по R.M. Lang и соавт. [21].

Для оценки диастолической функции ЛЖ использовали профильные рекомендации [22]. Диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ устанавливали при наличии ≥1из следующих отклонений: снижение скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (E′) <10 см/с, увеличение отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу (E/E′) >14, индекс объема левого предсердия >34 мл/м$^2$ и скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с [22].

Содержание GDF-15 в сыворотке оценивали с помощью иммуноферментного анализа (набор SEC034Hu, Cloud-Clone Corp., США). В соответствии с инструкцией производителя референсным значением считали 500 пг/мл.

*Статистическую обработку данных* выполняли в SPSS 23.0 (IBM, США). Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Данные представлены как M±SD или Me [25-й; 75-й перцентили]. Межгрупповые сравнения проводили с использованием t-критерия Стьюдента, U-критерия Манна–Уитни и критерия Краскела–Уоллиса. Категориальные признаки сравнивали по $\chi^2$. Корреляции оценивали по методу Спирмена. Различия считали значимыми при p<0,05 [23].

**Результаты.** Уровень GDF-15 у больных СКВ был выше, чем в контрольной группе (медиана – соответственно 463,0 [301,3; 846,4] и 197,2 [140,2; 281,6] пг/мл; p<0,001). Повышенный уровень GDF-15 (>500 пг/мл) был выявлен у 46% пациентов с СКВ и у 6,6% (n=2) лиц контрольной группы.

**Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у больных СКВ в зависимости от уровня GDF-15 (n=100), Me [25-й; 75-й перцентили]**
**Table 3. Echocardiographic parameters in patients with SLE depending on GDF-15 levels (n=100), Me [25th; 75th percentiles]**

| Показатель | GDF-15 >500 пг/мл (n=46) | GDF-15 ≤500 пг/мл (n=54) |
|---|---|---|
| ФВ ЛЖ, % | 64,0 [59,0; 67,0] | 65,0 [60,0; 68,0] |
| ИКСО ЛП, мл/м$^2$ | 26,5 [23,0; 39,7] | 30,5 [24,2; 33,7] |
| E, м/с | 0,84 [0,65; 0,93] | 0,81 [0,69; 0,94] |
| **A, м/с*** | **0,64 [0,57; 0,77]** | **0,57 [0,48; 0,65]** |
| **E/A*** | **1,33 [1,07; 1,50]** | **1,48 [1,23; 1,71]** |
| **E', м/с*** | **0,14 [0,11; 0,17]** | **0,16 [0,13; 0,18]** |
| E/E' | 5,57 [4,51; 6,76] | 5,29 [4,13; 6,04] |
| Скорость трикуспидальной регургитации, м/с | 2,38 [2,00; 2,52] | 2,30 [1,90; 2,50] |
| **ГПД ЛЖ, %*** | **-18,0 [-19,7; -15,5]** | **-18,8 [-19,8; -17,4]** |

**Примечание.** ИКСО ЛП – индекс конечного систолического объема левого предсердия; E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения; A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения; E/A – отношение максимальной скорости кровотока во время раннего диастолического наполнения к максимальной скорости потока во время предсердной систолы; E' – скорость движения фиброзного кольца в раннюю диастолу; E/E'– отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения фиброзного кольца в раннюю диастолу. * – p <0,05.

**Таблица 4. Коэффициенты логистической регрессионной модели факторов, ассоциированных с высоким уровнем GDF-15 (>500 пг/мл), у больных СКВ**
**Table 4. Coefficients of the logistic regression model for factors associated with high GDF-15 levels (>500 pg/mL) in patients with SLE**

| Показатель | B (коэффициент) | Статистическая ошибка | Вальд | p | Exp (B) | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| МК, мкмоль/л | 0,007 | 0,003 | 4,674 | 0,031 | 1,007 | 1,001 | 1,014 |
| АСТ, ед/л | 0,150 | 0,052 | 8,335 | 0,004 | 1,161 | 1,049 | 1,286 |
| Альбумин, г/л | 0,070 | 0,031 | 4,975 | 0,026 | 1,073 | 1,009 | 1,141 |
| Креатинин, мкмоль/л | 0,035 | 0,013 | 8,008 | 0,005 | 1,036 | 1,011 | 1,062 |
| Гипокомплементемия (есть – 1, нет – 0) | 1,250 | 0,588 | 4,514 | 0,034 | 3,489 | 1,102 | 1,105 |
| ТГ, ммоль/л | 0,007 | 0,003 | 4,674 | 0,031 | 1,007 | 1,029 | 4,059 |
| Константа | 0,150 | 0,052 | 8,335 | 0,004 | 1,161 | | |

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал.

Все пациенты с СКВ были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли больные с повышенным (>500 пг/мл; n=46), во 2-ю – с нормальным (≤500 пг/мл, n=54) уровнем GDF-15 (табл. 2).

У больных 1-й группы статистически значимо чаще выявлялись АГ, курение, более высокие уровни триглицеридов (ТГ) и мочевой кислоты (МК) по сравнению с пациентами 2-й группы. По остальным ТФР ССЗ и дозам ГК значимых различий между группами не наблюдалось.

Индекс SLEDAI-2K в 1-й группе был выше, чем во 2-й ($p<0,05$). У пациентов 1-й группы несколько чаще встречались алопеция (45,7% против 31,4%), нефрит (39,1% против 33,3%) и гематологические нарушения (43,5% против 33,3% соответственно), однако эти различия не достигали статистической значимости.

Отмечена корреляция уровня GDF-15 с риском смерти от ССЗ по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation; r=0,348), уровнем ТГ (r=0,229). Также были выявлены связи с индексом SLEDAI-2K (r=0,203), концентрацией креатинина (r=0,227), МК (r=0,208), суточной протеинурией (r=0,229) и микроальбуминурией (r=0,481), $p<0,05$ во всех случаях.

Корреляционный анализ не обнаружил статистически значимых взаимосвязей концентрации GDF-15 с уровнями анти-дсДНК, анти-Sm, аФЛ, анти-Ro/SSA и анти-La/SSB, а также компонентов комплемента С3 и С4 ($p>0,05$ во всех случаях).

В зависимости от уровня GDF-15 были проанализированы параметры ЭхоКГ, характеризующие систолическую и диастолическую функцию ЛЖ (табл. 3).

У пациентов с повышенным уровнем GDF-15 выявлены более низкие значения соотношения E/A, скорости E' и ГПД ЛЖ, а также более высокие значения скорости А ($p<0,05$), что отражает более выраженную ДД и систолическую дисфункцию миокарда. Уровень GDF-15 коррелировал с индексом массы миокарда ЛЖ (r=0,295; p=0,003).

По результатам множественного логистического регрессионного анализа (метод Enter) выделены факторы, ассоциированные с повышением концентрации GDF-15 у больных СКВ (табл. 4). Модель статистически значима ($p<0,001$). Коэффициент детерминации Найджелкерка $R^2=0,449$. Это указывает на то, что около 45% вариабельности вероятности высокого уровня GDF-15 объясняется включенными в модель факторами. Общая точность классификации составила 75,3%. Модель включала уровень МК, аспартатаминотрансферазы (АСТ), альбумина, креатинина, комплемента и ТГ. Наибольший вклад в вероятность высокого уровня GDF-15 вносили гипокомплементемия (p=0,034) и уровень ТГ (p=0,041).

Полученные данные свидетельствуют о том, что высокий уровень GDF-15 у больных СКВ ассоциирован с совокупностью факторов, отражающих метаболические нарушения, иммунологическую активность и поражение почек.

Получено уравнение логистической регрессии для оценки вероятности высокого уровня GDF-15 (>500 пг/мл):

$$Z = 0,007 \times (МК, мкмоль/л) + 0,150 \times (АСТ, Ед/л) + 0,070 \times (Альбумин, г/л) + 0,035 \times (Креатинин, мкмоль/л) + 1,250 \times (Гипокомплементемия) + 0,715 \times (ТГ, ммоль/л) - 13,850.$$

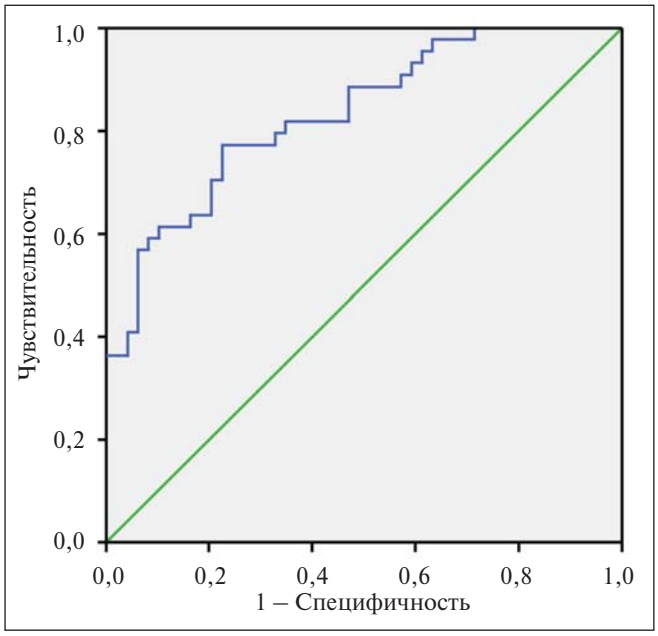
Значение дискриминантной функции при $Z \geq 0,5$ прогнозирует повышение уровня GDF-15 (>500 пг/мл), при $Z < 0,5$ – нормальное значение GDF-15.

Для оценки дискриминационной способности модели построена ROC-кривая с расчетом площади под кривой (AUC; см. рисунок). Площадь под ROC-кривой составила 0,833, стандартная ошибка – 0,041. Асимптотическое значение $p<0,001$. 95% ДИ для AUC – 0,753–0,913. Модель показала удовлетворительную точность классификации: общая точность – 70%, чувствительность – 74%, специфичность – 71,4%.

Таким образом, разработанная модель обладает достаточной диагностической ценностью и может быть использована для стратификации риска повышения уровня GDF-15 у больных СКВ.

**Обсуждение.** Результаты настоящего исследования демонстрируют, что уровень GDF-15 статистически значимо повышен у пациентов с СКВ по сравнению с таковым в контрольной группе. Концентрация GDF-15 связана с гипертриглицеридемией, функцией почек (концентрация креатинина, МК, протеинурия, микроальбуминурия), а также с индексом SLEDAI-2K. Сходные результаты были получены в ряде исследований, в которых также оценивались уровень GDF-15 у больных СКВ, связь с клиническими проявлениями СКВ, лабораторными и иммунологическими показателями активности.

В работе W.D. Xu и соавт. [15] содержание GDF-15 было повышено при СКВ и коррелировало с активностью заболе-




*ROC-кривая логистической модели прогнозирования высокого уровня GDF-15 у больных СКВ*
*ROC curve of the logistic regression model for predicting high GDF-15 levels in patients with SLE*

вания (SLEDAI-2K), СОЭ, гематурией и гипокомплементемией, однако оценка функции почек (креатинин, протеинурия) и показателей ЭхоКГ не проводилась. В экспериментальной модели введение GDF-15 уменьшало воспаление и почечную патологию.

Полученные нами данные частично согласуются с результатами исследования C. Yan и соавт. [24], продемонстрировавшими связь GDF-15 с нарушением функции почек у пациентов с СКВ. В этом исследовании уровень GDF-15 коррелировал с содержанием сывороточного креатинина и скоростью клубочковой фильтрации, т. е. с почечным поражением. В нашей работе также выявлены значимые связи GDF-15 с показателями поражения почек, включая содержание креатинина, суточную протеинурию и микроальбуминурию. Вместе с тем, в отличие от исследования C. Yan и соавт., нами дополнительно показана ассоциация GDF-15 с кардиометаболическими параметрами, включая риск по шкале SCORE и уровень ТГ, что указывает на более широкий спектр клинико-лабораторных связей этого биомаркера.

Наши данные сопоставимы и с результатами исследования M. Halfon и соавт. [25], в котором у больных СКВ с поражением почек были выявлены признаки митохондриальной дисфункции, сопровождающейся повышением уровня митокинов, включая GDF-15. Как и в нашей работе, в этом исследовании отмечен рост концентрации GDF-15 у больных нефритом, что подтверждает его значение как маркера органного повреждения при СКВ.

Ранее Т.В. Попкова и соавт. [26] показали, что сердечно-сосудистый риск при СКВ формируется под влиянием как ТФР ССЗ, так и иммуновоспалительных механизмов. В настоящем исследовании повышение концентрации GDF-15 также ассоциировалось с отдельными ТФР ССЗ, включая АГ и гипертриглицеридемию, а кроме того, с активностью заболевания. J. Qian и соавт. [27] рассматривают GDF-15 в качестве потенциального биомаркера поражения сердца у больных СКВ, связанного с легочной АГ. Авторы выявили повышение уровня GDF-15 у данной категории больных, однако детальный анализ клинико-иммунологических проявлений заболевания не проводился. В противоположность работе J. Qian и соавт. в нашем исследовании оценка уровня GDF-15 выполнена у пациентов с СКВ без легочной гипертензии, что позволило исключить влияние выраженной кардиопульмональной патологии. При этом нами показано, что повышение концентрации GDF-15 ассоциировано с субклиническим поражением миокарда и ТФР ССЗ, что указывает на его значение как раннего маркера сердечно-сосудистых нарушений при СКВ.

Наши результаты дополняют выводы E.T. Kato и соавт. [14], показавших, что повышение уровня GDF-15 ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистого риска. В индивидуальном метаанализе, включавшем 53 706 пациентов, более высокий уровень GDF-15 был независимо связан с возрастанием риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН (отношение шансов, ОШ 1,57; 95% ДИ 1200–1800 нг/л и ОШ 1,96 при концентрации GDF-15 >1800 нг/л; $p<0,001$). Помимо этого, нами выявлена связь уровня GDF-15 с сердечно-сосудистым риском по шкале SCORE, а также с признаками субклинического поражения миокарда, включая нарушения диастолической и систолической функции. Это позволяет рассматривать GDF-15 как маркер неблагоприятного сердечно-сосудистого профиля у больных СКВ.

В настоящей работе была разработана модель, которая объединяет наиболее значимые факторы, ассоциированные с повышением уровня GDF-15, и может использоваться для стратификации риска у данной категории пациентов. Полученные результаты подтверждают представление о GDF-15 как об интегративном маркере, отражающем сочетание иммуновоспалительных, метаболических и почечных нарушений при СКВ.

**Заключение.** Таким образом, GDF-15 можно рассматривать преимущественно как показатель системной воспалительной и метаболической нагрузки у больных СКВ. Его повышение связано с ДД ЛЖ и ГПД ЛЖ, активностью заболевания и признаками почечного поражения. Такой профиль делает GDF-15 маркером интегративного системного стресса, отражающего совокупное влияние воспаления, метаболических нарушений и поражения внутренних органов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. Научно-практическая ревматология. 2022;60(4):397-412.
Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: history and modernity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022;60(4):397-412. (In Russ.).
2. Oliveira CB, Kaplan MJ. Cardiovascular disease risk and pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Semin Immunopathol*. 2022 May;44(3):309-324. doi: 10.1007/s00281-022-00922-y.
3. Bello N, Meyers KJ, Workman J, et al. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023 Mar;32(3):325-341. doi: 10.1177/0961 2033221147471.
4. Панафидина ТА, Попкова ТВ, Кондратьева ЛВ. Частота и структура поражения сердца при системной красной волчанке. Доктор.Ру. 2022;21(2):72-79.
Panafidina TA, Popkova TV, Kondratieva LV. Frequency and structure of heart damage in systemic lupus erythematosus. *Doctor.Ru*. 2022;21(2):72-79. (In Russ.).
5. Пугач ВА, Буланов НМ, Шевцова ТП и др. Эндокардит Либмана–Сакса: регресс после иммуносупрессивной терапии у пациентки с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(2): 70-74.
Pugach VA, Bulanov NM, Shevtsova TP, et al. Libman–Sacks endocarditis: regression after immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(2):70-74. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2024-2-70-74.
6. Yafasova A, Fosbøl EL, Schou M, et al. Long-Term Cardiovascular Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 13;77(14):1717-1727. doi: 10.1016/j.jacc.2021.02.029.
7. Guzman-Martinez G, Maracyn C; CYTED RIBLES Network. Immune mechanisms associated with cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A path to potential biomarkers. *Front Immunol*. 2022 Nov 7:13:974826. doi: 10.3389/fimmu. 2022.974826.
8. Никифоров ВС, Никищенкова ЮВ. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017;13(2):248-255.
Nikiforov VS, Nikischenkova IV. Modern Possibilities of Speckle Tracking Echocardiography in Clinical Practice. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2017;13(2): 248-255. (In Russ.).
9. Reyes J, Yap GS. Emerging Roles of Growth Differentiation Factor 15 in Immunoregulation and Pathogenesis. *J Immunol*. 2023 Jan 1;210(1):5-11. doi: 10.4049/ jimmunol.2200641.
10. Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021 Feb:57:11-18. doi: 10.1016/j. cytogfr.2020.11.002.
11. Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011 Sep; 16(6):466-75. doi: 10.3109/1354750X.2011. 580006.
12. Silva-Bermudez LS, Klüter H, Kzhyshkowska JG. Macrophages as a Source and Target of GDF-15. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 3;25(13):7313. doi: 10.3390/ijms25137313.
13. Wischhusen J, Melero I, Fridman WH. Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): From Biomarker to Novel Targetable Immune Checkpoint. *Front Immunol*. 2020 May 19: 11:951. doi: 10.3389/fimmu.2020.00951.
14. Kato ET, Morrow DA, Guo J, et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk: individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2023 Jan 21;44(4):293-300. doi: 10.1093/eurheartj/ehac577.
15. Xu WD, Huang Q, Yang C, et al. GDF-15: A Potential Biomarker and Therapeutic Target in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2022 Jul 14:13:926373. doi: 10.3389/fimmu.2022.926373.
16. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for sys temic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8): 2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
17. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/ 484_2
18. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3): 363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
19. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2): 288-91.
20. Галявич АС, Терещенко СН, Ускач ТМ и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):61-62.
Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. Chronic heart failure. Clinical guidelines 2024. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;29(11):61-62. (In Russ.).
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiog-raphy in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/ j.echo.2014.10.003.
22. Мареев ВЮ, Фомин ИВ, Агеев ФТ и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-158.
Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6): 8-158. (In Russ.).
23. Царик ГН, редактор. Информатика и медицинская статистика. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 304 с.
Tsarik GN, editor. Informatics and medical statistics. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 304 p.
24. Yan C, Yu L, Zhang XL, et al. Cytokine Profiling in Chinese SLE Patients: Correlations with Renal Dysfunction. *J Immunol Res*. 2020 Oct 9:2020:8146502. doi: 10.1155/ 2020/8146502.
25. Halfon M, Memon AA, Hedelius A, et al. Lower circulating mitochondrial DNA and increased mitokines suggest significant mitochondrial dysfunction in systemic lupus erythematosus with renal involvement. *Lupus Sci Med*. 2025 Feb 3;12(1):e001368. doi: 10.1136/ lupus-2024-001368.
26. Попкова ТВ, Алекберова ЗС, Александрова ЕН и др. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2004;42(4): 10-14.
Popkova TV, Alekberova ZS, Aleksandrova EN, et al. Cardiovascular disturbances and atherosclerosis risk Factore in systemic lupus erythematosus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(4):10-14. (In Russ.).
27. Qian J, Ding Y, Yang X, et al. The diagnostic and prognostic value of growth differentiation factor-15 in systemic lupus erythematosus-associated pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2023 Feb 10;13(1):e12195. doi: 10.1002/pul2.12195.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
21.04.2026/28.08.2026/07.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена в рамках государственного задания №124061300101-9 «Персонифицированный подход к ранней диагностике хронической сердечной недостаточности при ревматических заболеваниях».

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

The study was performed within the framework of the state assignment №124061300101-9 "Personalized approach to the early diagnosis of chronic heart failure in rheumatic diseases."

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

Каратеев Р.А. https://orcid.org/0000-0002-8882-2281
Кириллова И.Г. https://orcid.org/0000-0002-1003-2087
Шалыгина М.В. https://orcid.org/0000-0002-2947-7334
Диатроптов М.Е. https://orcid.org/0000-0001-6404-0042
Попкова Т.В. https://orcid.org/0000-0001-5793-4689

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Особенности фармакотерапии ревматоидного артрита, серопозитивного и серонегативного по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, в реальной клинической практике

**Гордеев А.В.[1,2], Матьянова Е.В.[1], Зоткин Е.Г.[1]**

*[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;*
*[2]ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва*
*[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А*

*Данные об особенностях развития, течения и ответа на лечение серопозитивного и серонегативного по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) ревматоидного артрита (РА) весьма противоречивы. Неизвестно, насколько знания о подобной иммунопатогенетической и клинической гетерогенности заболевания находят приложение в повседневной врачебной практике и влияют на выбор оптимальной противовоспалительной терапии.*

***Цель** исследования – изучить особенности фармакотерапии РА, серопозитивного и серонегативного по РФ и АЦЦП, в реальной клинической практике.*

***Материал и методы.** В одномоментный анализ включены госпитализированные в специализированный ревматологический стационар пациенты (n=1091) с активным РА, соответствующим критериям ACR/EULAR 2010 г., не ответившие на терапию традиционными синтетическими базисными противовоспалительнымие препаратами (сБПВП) и нуждавшиеся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП (тсБПВП). Были сформированы две группы пациентов, сопоставимые по возрасту и длительности РА. В группу А (n=306) включены больные РА, позитивные как по РФ, так и по АЦЦП; в группу В (n=131) – пациенты, негативные как по РФ, так и по АЦЦП.*

***Результаты и обсуждение.** У всех больных показатели активности РА по всем стандартным индексам были сопоставимы, как и частота формирования трудно поддающегося лечению (D2T) РА. В сравниваемых группах различий по использованию нестероидных противовоспалительных препаратов, сБПВП и глюкокортикоидов не выявлено. Частота (67,9%) назначения сульфасалазина в группе В оказалась более высокой (p=0,005). Группы А и В статистически значимо не различались по количеству, срокам назначения и длительности применения ГИБП/тсБПВП, а также по доле больных, у которых использовались эти лекарственные средства. В группе В в качестве первого ГИБП/тсБПВП значимо чаще (p<0,0001) применяли ингибиторы фактора некроза опухоли α, а в группе А – анти-В-клеточные препараты (p<0,0001). Выявлено более частое (p=0,01) развитие неэффективности ингибиторов интерлейкина 6 у больных РА, негативных по РФ и АЦЦП, и одинаково высокая доля пациентов с РА, у которых использование ингибиторов Янус-киназ было неэффективным независимо от наличия/отсутствия РФ и АЦЦП (66,7 и 77,8% соответственно; p>0,05).*

***Заключение.** Качественная структура назначаемых российскими ревматологами препаратов практически соответствует мировому опыту и накопленной на сегодняшний день информации о влиянии феномена серопозитивности РА на клиническую эффективность различных компонентов противовоспалительной терапии.*

***Ключевые слова:** серопозитивный/серонегативный ревматоидный артрит; ревматоидный фактор; антитела к цитруллинированным белкам; синтетические и таргетные базисные противоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты.*
***Контакты:** Андрей Викторович Гордеев; **avg1305@yandex.ru***
***Для цитирования:** Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Зоткин ЕГ. Особенности фармакотерапии ревматоидного артрита, серопозитивного и серонегативного по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2026;20(5):86–93. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-86-93*

# *Features of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis seropositive and seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in real-world clinical practice*

***Gordeev A.V.[1,2], Matyanova E.V.[1], Zotkin E.G.[1]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Central State Medical Academy, Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow*
*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]19, Marshala Timoshenko Street, Build. 1A, Moscow 121359, Russia*

*Data on the peculiarities of development, disease course, and treatment response in rheumatoid arthritis (RA) seropositive and seronegative for rheumatoid factor (RF) and anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibodies are highly contradictory. It remains unclear to what extent knowledge of such immunopathogenetic and clinical heterogeneity of the disease is applied in routine clinical practice and influences the choice of optimal anti-inflammatory therapy.*

***Objective:*** *to study the features of pharmacotherapy for RA seropositive and seronegative for RF and anti-CCP antibodies in real-world clinical practice.*

***Material and methods.*** *This cross-sectional analysis included patients (n=1091) with active RA meeting the 2010 ACR/EULAR criteria who were hospitalized in a specialized rheumatology department, had an inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), and required initiation/resumption/switching of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) or targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs). Two groups of patients comparable in age and RA duration were formed. Group A (n=306) included patients with RA positive for both RF and anti-CCP antibodies; group B (n=131) included patients negative for both RF and anti-CCP antibodies.*

***Results and discussion.*** *In all patients, RA activity according to all standard indices was comparable, as was the frequency of difficult-to-treat (D2T) RA. No differences were found between the groups in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, csDMARDs, or glucocorticoids. The frequency of sulfasalazine prescription in group B was higher (67.9%; p=0.005). Groups A and B did not differ significantly in the number, timing of initiation, or duration of bDMARD/tsDMARD use, or in the proportion of patients receiving these drugs. In group B, tumor necrosis factor α inhibitors were significantly more often used as the first bDMARD/tsDMARD (p<0.0001), whereas anti-B-cell agents were more frequently used in group A (p<0.0001). Ineffectiveness of interleukin 6 inhibitors developed more frequently in patients with RA negative for RF and anti-CCP antibodies (p=0.01), while the proportion of patients in whom Janus kinase inhibitors were ineffective was similarly high regardless of the presence or absence of RF and anti-CCP antibodies (66.7% and 77.8%, respectively; p>0.05).*

***Conclusion.*** *The qualitative pattern of drugs prescribed by Russian rheumatologists is generally consistent with international experience and the currently accumulated evidence regarding the influence of RA seropositivity on the clinical efficacy of various components of anti-inflammatory therapy.*

***Keywords:*** *seropositive/seronegative rheumatoid arthritis; rheumatoid factor; antibodies to citrullinated proteins; synthetic and targeted disease-modifying antirheumatic drugs; biologic disease-modifying antirheumatic drugs.*

***Contact:*** *Andrey Viktorovich Gordeev;* ***avg1305@yandex.ru***

***For citation:*** *Gordeev AV, Matyanova EV, Zotkin EG. Features of pharmacotherapy for rheumatoid arthritis seropositive and seronegative for rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in real-world clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):86–93 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-86-93*

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов [1]. Выявление таких лабораторных биомаркеров, как IgM-ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), имеет диагностическое значение [2] и подразделяет РА на серопозитивный и серонегативный варианты, которые определяют разнообразие клинического течения, исходов суставного заболевания, а также обоснованный выбор и эффективность фармакотерапии [3–5].

Поскольку возможны различные комбинации выявления/отсутствия РФ и АЦЦП у больных РА, очевидно, что максимально рельефно перечисленные выше особенности могут проявляться при двух диаметрально противоположных иммунологических субтипах РА – одинаково серопозитивных или серонегативных как по РФ, так и по АЦЦП [6–10]. Считается, что серопозитивный по РФ/АЦЦП субтип РА характеризуется более тяжелым и прогрессирующим течением [8], более низкой частой достижения ремиссии, повышенным риском развития сопутствующих заболеваний [7, 11, 12]. При этом данные, касающиеся влияния серопозитивности/негативности по РФ/АЦЦП на эффективность терапии РА, носят противоречивый характер. Указывается на отсутствие связи между наличием РФ/АЦЦП и эффективностью метотрексата (МТ) [8], ингибиторов интерлейкина ИЛ 6 (иИЛ6) [13] и фактора некроза опухоли α (иФНОα) [14]. В то же время имеются сообщения, согласно которым серопозитивность по РФ/АЦЦП является фактором риска недостаточной эффективности терапии иФНОα [15]. И, напротив, было показано, что использование моноклональных антител к CD20 [16] и блокаторов костимуляции Т-клеток [13] более эффективно у серопозитивных, чем у серонегативных по РФ/АЦЦП больных РА.

**Цель** исследования – изучить особенности фармакотерапии РА, серопозитивного и серонегативного по РФ и АЦЦП, в реальной клинической практике.

**Материал и методы.** В анализ включены госпитализированные в специализированный ревматологический стационар пациенты (n=1091) с активным РА, соответствующим критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., не ответившие на традиционные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП) и нуждавшиеся в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных сБПВП (тсБПВП). Всем пациентам проводили общепринятое клинико-инструментальное обследование [1]. Для оценки профиля сопутствующей патологии использовался кумулятивный индекс заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [17]. У всех пациентов подробно изучали лекарственный анамнез, выводы о неэффективности терапии или имевшихся ранее неблагоприятных реакциях (НР) на лекарственные средства основались на сведениях из медицинской документации.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

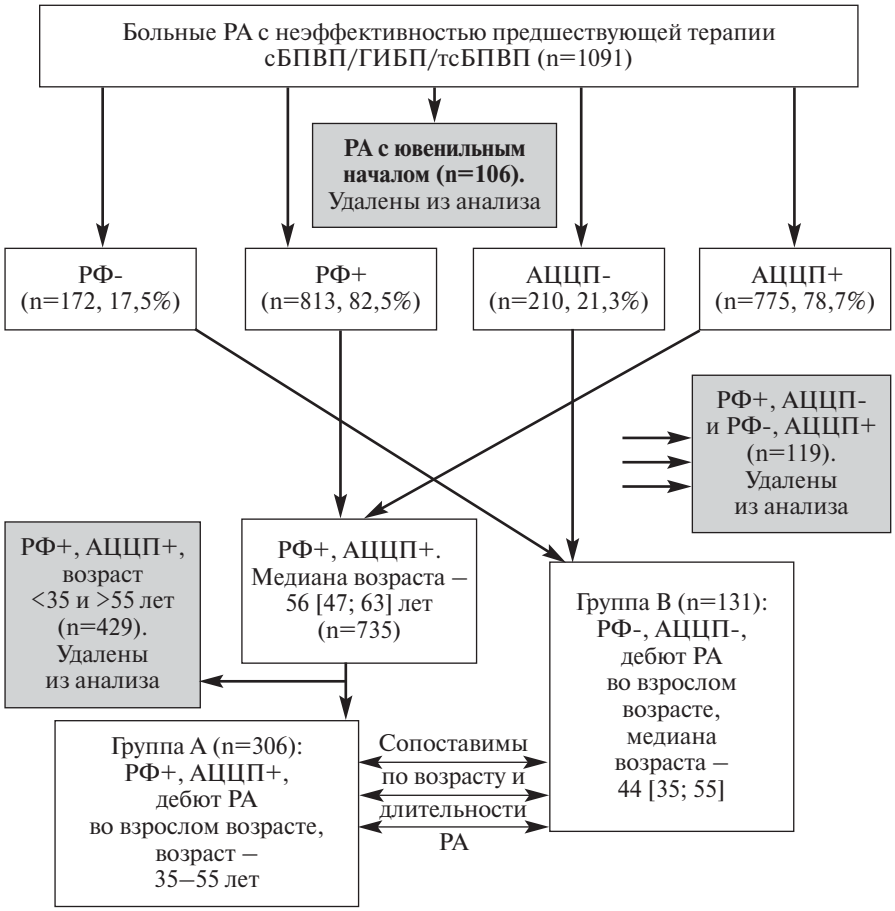



*Схема формирования исследуемых групп*
*Study group formation scheme*

На рисунке представлено формирование исследуемых групп. Предварительный анализ показал, что группы РФ+/АЦЦП+ (n=753, медиана возраста – 56 [47; 63] лет, длительности РА – 10 [5; 17] лет) и РФ-/АЦЦП- (n=131, медиана возраста – 44 [35; 55] года, длительности РА – 8 [3; 14] лет) оказались не сопоставимы по возрасту и длительности РА ($p<0,05$). В связи с этим была проведена коррекция по возрасту в более многочисленной группе, в том числе с целью нивелировать возможные ограничения в выборе/оценке лекарственной терапии, обусловленные как возрастом, так и наличием возраст-ассоциированных сопутствующих заболеваний [17].

*Статистический анализ данных* проводился с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера. Результаты представлены в виде среднего значения со стандартным отклонением (M±SD) и медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с отличным от нормального распределением признака использовался тест Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполнялся по методу Спирмена с указанием коэффициента корреляции (Rs). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

**Результаты.** Сравнительный анализ пациентов с серопозитивным (РФ+/АЦЦП+, группа А) и серонегативным (РФ-/АЦЦП-, группа В) РА в сопоставимых по возрасту (средний возраст – 46,6±6 и 45,5±12,7 года соответственно) и длительности заболевания (медиана – 8 лет) группах был сфокусирован на изучении особенностей спектра лекарственной терапии, применяемой ревматологами в реальной практике.

Сравнительная характеристика особенностей РА у позитивных и негативных по РФ/АЦЦП больных представлена в табл. 1.

На момент госпитализации у больных обеих групп значения стандартных индексов активности были сопоставимы, однако в группе А ЧПС было больше, чем в группе В ($p=0,005$; см. табл. 1).

Анализ особенностей фармакотерапии РА в сравниваемых группах представлен в табл. 2–4. Пациенты групп А и В в целом принимали различные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с одинаковой частотой (в группе А – в 73,9% случаев, в группе В – в 71,8%; $p>0,05$). Ни число больных, получавших глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе (в группах А и В – по 81,7%), ни длительность их приема (в группе А медиана – 30 [13; 67] мес, в группе В – 23 [7; 60] мес), ни суточная доза (в группе А – в среднем 7,3±4,1 мг/сут, в группе В – 8,0±4,7 мг/сут) не зависели от позитивности по РФ/АЦЦП ($p>0,05$).

МТ лидировал среди изначально назначавшихся сБПВП в обеих группах. При этом у пациентов с РФ+/АЦЦП+ частота ($p=0,001$) и продолжительность ($p=0,0003$) его использования были статистически значимо выше. Частота (67,9%) применения сульфасалазина (СУЛЬФ) в группе РФ-/АЦЦП- оказалась значимо более высокой ($p=0,005$), чем в группе РФ+/АЦЦП+.

Совокупная частота НР (в группе А – 13,4%, в группе В – 17,6%; $p>0,05$) при использовании сБПВП как в целом, так и отдельных препаратов этой группы была сопоставимой в обеих группах, с колебаниями от максимальных значений (61,4–63,5% больных) для МТ до минимальных (15,9–16,5%) для гидроксилорохина – ГКХ (см. табл. 2).

Различия, касающиеся количественных и временны*х* характеристик, назначаемых при РА ГИБП/тсБПВП не зависели от серопозитивности по РФ/АЦЦП. Максимально выраженные различия между пациентами с РА в группах А и В выявлены в качественной структуре используемых ГИБП/тсБПВП. Так, пациентам, серонегативным по РФ/АЦЦП, в качестве первого ГИБП/тсБПВП значимо чаще ($p<0,0001$) назначали иФНОα, а пациентам, серопозитивным по РФ/АЦЦП, – анти-В-клеточные препараты ($p<0,0001$). И в дальнейшем (см. табл. 4) количество больных группы А, имевших опыт применения этих препаратов, было многократно бо*л*ьшим ($p<0,0001$) при сравнимой с группой В частоте НР, развития неэффективности, в том числе вторичной. В то же время доля больных с опытом

**Таблица 1. Характеристика больных (n=437)**
**Table 1. Characteristics of patients (n=437)**

| Показатель | Группа А (n=306) | Группа В (n=131) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы, M±SD | 46,6±6 | 45,5±12,7 | Нд |
| Мужчины, n (%) | 53 (17,3) | 25 (19,1) | Нд |
| Женщины, n (%) | 253 (82,7) | 106 (80,9) | Нд |
| Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 8 [5; 14] | 8 [3; 14] | Нд |
| Рентгенологическая стадия РА, n (%): | | | |
| I | 8 (2,6) | 10 (7,6) | 0,02 |
| II | 144 (47,1) | 80 (61,1) | 0,007 |
| III | 85 (27,8) | 21 (16) | 0,009 |
| IV | 69 (22,5) | 20 (15,3) | Нд |
| Эрозивный артрит, по данным рентгенографии, n (%) | 267 (87,3) | 90 (68,7) | <0,0001 |
| Наличие внесуставных проявлений РА, n (%): | | | |
| всего | 171 (55,9) | 23 (17,6) | <0,0001 |
| синдром Шегрена | 96 (31,4) | 14 (10,7) | <0,0001 |
| ревматоидные узелки | 79 (25,8) | 4 (3,1) | <0,0001 |
| ИПЛ | 20 (6,5) | 3 (2,3) | Нд |
| Утренняя скованность, мин, Me [25-й; 75-й перцентили] | 90 [30; 180] | 90 [30; 180] | Нд |
| ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили] | 10 [6; 14] | 9 [6; 13] | Нд |
| ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6 [3; 9] | 5 [3; 7] | 0,005 |
| ОСЗП, по ВАШ, мм, Me [25-й; 75-й перцентили] | 65 [55; 70] | 70 [60; 70] | Нд |
| СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили] | 20 [11; 43] | 21 [11; 54] | Нд |
| СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 10 [2,4; 28] | 13,2 [3,6; 41,9] | 0,04 |
| DAS28-СОЭ, M±SD | 5,4±1,2 | 5,3±1,1 | Нд |
| DAS28-СРБ, M±SD | 5,1±1 | 5,1±1,1 | Нд |
| CDAI, M±SD | 29,4±10,2 | 27,8±9,2 | Нд |
| SDAI, M±SD | 31,4±11,3 | 31±10,7 | Нд |
| D2T РА, n (%) | 26 (8,5) | 15 (11,5) | Нд |
| Операции на суставах в анамнезе, n (%) | 45 (14,7) | 14 (10,7) | Нд |
| Эндопротезирование крупных суставов в анамнезе, n (%) | 20 (6,5) | 12 (9,2) | Нд |
| Артропластика мелких суставов в анамнезе, n (%) | 29 (9,5) | 5 (3,8) | 0,03 |

**Примечание.** Нд – различия недостоверны; ИПЛ – интерстициальное поражение легких; ЧБС – число болезненных суставов; ЧПС – число припухших суставов; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; DAS28-СОЭ – Disease Activity Score 28 по уровню СОЭ; DAS28-СРБ – Disease Activity Score 28 по уровню СРБ; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simplified Disease Activity Index; D2T (Difficult-to-Treat, D2T) РА – трудно поддающийся лечению РА.

применения иФНОα была значимо больше в группе В, что не приводило к увеличению у них частоты НР и неэффективности терапии (p>0,05).

Различия между группами больных РА при использовании ингибиторов костимуляции, иИЛ6, ингибиторов Янус киназ (иJAK) в целом не были статистически значимыми (p>0,05). Исключение составляет лишь значимо более частое (p=0,01) развитие неэффективности иИЛ6 в группе больных, серонегативных по РФ/АЦЦП.

Обращает на себя внимание выявленная в обеих группах одинаково высокая доля пациентов РА, у которых иJAK оказались неэффективны независимо от наличия/отсутствия РФ и АЦЦП (66,7 и 77,8% соответственно; p>0,05). Аналогичная ситуация, как было указано выше, отмечалась в обеих группах и при использовании иФНОα: в группе А доля больных с неэффективностью ГИБП этого класса составила 65,7%, а в группе В – 76,6%. Указанные различия не достигали статистической значимости (p>0,05).

**Обсуждение.** Иммунологическая гетерогенность РА определяет не только своеобразие клинического течения различных вариантов заболевания [5–12], но и особую актуальность выбора тактики ведения этих больных, поз-

**Таблица 2. Применение сБПВП в исследуемых группах (n=437)**
**Table 2. Use of csDMARDs in the study groups (n=437)**

| Показатель | Группа А (n=306) | Группа В (n=131) | p |
|---|---|---|---|
| Количество сБПВП в анамнезе, M±SD | 2,7±1 | 2,8±0,9 | Нд |
| Комбинированная терапия сБПВП | 31 (10,1) | 16 (12,2) | Нд |
| Первый сБПВП, по данным анамнеза: | | | |
| МТ | 205 (67) | 66 (50,4) | 0,001 |
| ЛЕФ | 23 (7,5) | 4 (3,1) | Нд |
| ГКХ | 19 (6,2) | 9 (6,9) | Нд |
| СУЛЬФ | 48 (15,7) | 49 (37,4) | <0,0001 |
| другие | 11 (3,6) | 3 (2,3) | Нд |
| МТ: | | | |
| применяли препарат ранее | 293 (95,8) | 126 (96,2) | Нд |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 31,5 [12; 73] | 18 [6; 38] | 0,0003 |
| наличие НР | 180 (61,4)* | 80 (63,5)* | Нд |
| ЛЕФ: | | | |
| применяли препарат ранее | 217 (70,9) | 88 (67,2) | Нд |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 13 [4; 34] | 9 [3; 24] | Нд |
| наличие НР | 54 (24,9)* | 30 (34,1)* | Нд |
| СУЛЬФ: | | | |
| применяли препарат ранее | 164 (53,6) | 89 (67,9) | 0,005 |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 8,0 [3; 21] | 7,5 [4; 23] | Нд |
| наличие НР | 52 (31,7)* | 27 (30,3)* | Нд |
| ГКХ: | | | |
| применяли препарат ранее | 115 (37,6) | 44 (33,6) | Нд |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6 [2; 19] | 7,5 [4; 29,5] | Нд |
| наличие НР | 19 (16,5)* | 7 (15,9)* | Нд |

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. Звездочка – процент рассчитан от числа больных РА, применявших данный препарат ранее. ЛЕФ – лефлуномид.

воляющей полностью реализовать терапевтический потенциал существующих на сегодня препаратов [8, 13–16]. Нами проанализированы все группы и классы лекарственных препаратов, использованные в фармакотерапии РА в российской когорте пациентов, включенных в исследование, с учетом различных иммунологических вариантов заболевания: НПВП, ГК, сБПВП, ГИБП и тсБПВП.

Считается, что ГК менее эффективны при серонегативном варианте РА [18, 19]. Однако частота назначения, длительность приема и суточная доза ГК не зависели от наличия/отсутствия РФ/АЦЦП у наших пациентов с РА.

Хотя серопозитивность по РФ/АЦЦП наряду с наличием эрозий в суставах (группа А) и высокой воспалительной активностью РА (группы А и В) считается неблагоприятным прогностическим фактором [8], пациенты сравниваемых

**Таблица 3. Применение ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах (n=437)**
**Table 3. Use of bDMARDs/tsDMARDs in the study groups (n=437)**

| Показатель | Группа А (n=306) | Группа В (n=131) | p |
|---|---|---|---|
| Возраст начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, M±SD | 44,3±6,6 | 43,5±13,2 | Нд |
| Период от дебюта РА до начала терапии ГИБП/тсБПВП, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 7 [3; 11] | 5 [3; 12] | Нд |
| Получали ГИБП/тсБПВП ранее, n (%) | 159 (52) | 55 (42) | Нд |
| Длительность терапии ГИБП/тсБПВП до госпитализации, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 3 [2; 7] | 4 [1; 8] | Нд |
| Количество ГИБП/тсБПВП в анамнезе, M±SD | 1,7±1,1 | 2,0±1,2 | Нд |
| Первые ГИБП/тсБПВП (по данным анамнеза), n (%): | | | |
| иФНОα | 98 (32) | 86 (65,6) | <0,0001 |
| иИЛ6 | 27 (8,8) | 15 (11,5) | Нд |
| анти-В-клеточные препараты | 137 (44,8) | 18 (13,7) | <0,0001 |
| блокаторы костимуляции | 19 (6,2) | 5 (3,8) | Нд |
| иJAK | 25 (8,2) | 7 (5,3) | Нд |

**Таблица 4. Развитие неэффективности и НР при использовании ГИБП/тсБПВП в исследуемых группах (n=437)**
**Table 4. Development of treatment ineffectiveness and adverse reactions during bDMARD/tsDMARD use in the study groups (n=437)**

| Показатель | Группа А (n=306) | Группа В (n=131) | p |
|---|---|---|---|
| иФНОα: | | | |
| применяли препараты данной группы ранее | 67 (21,9) | 47 (35,9) | 0,002 |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 12 [5; 37] | 14 [11; 43] | Нд |
| неэффективность в анамнезе | 44 (65,7)* | 36 (76,6)* | Нд |
| вторичная неэффективность | 30 (44,8)* | 29 (61,7)* | Нд |
| наличие НР | 16 (23,9)* | 4 (8,5)* | 0,03 |
| иИЛ6: | | | |
| применяли препараты данной группы ранее | 32 (10,5) | 16 (12,2) | Нд |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 4,5 [1; 11] | 6 [3,5; 13,5] | Нд |
| неэффективность в анамнезе | 8 (25)* | 10 (62,5)* | 0,01 |
| вторичная неэффективность | 4 (12,5)* | 4 (25)* | Нд |
| наличие НР | 9 (28,1)* | 2 (12,5)* | Нд |
| Анти-В-клеточные препараты: | | | |
| применяли препараты данной группы ранее | 113 (36,9) | 17 (13) | <0,0001 |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 12 [6; 24] | 10 [6; 24] | Нд |
| неэффективность в анамнезе | 11 (9,7)* | 4 (23,5)* | Нд |
| вторичная неэффективность | 3 (2,7)* | 1 (5,9)* | Нд |
| наличие НР | 7 (6,2)* | 1 (5,9)* | Нд |
| АБЦ: | | | |
| применяли препарат ранее | 22 (7,2) | 3 (2,3) | 0,03 |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 7,5 [3; 16] | 2 [1; 5] | Нд |
| неэффективность в анамнезе | 11 (50)* | 1 (33,3)* | Нд |
| вторичная неэффективность | 3 (13,6)* | 0 | – |
| наличие НР | 2 (9,1)* | 1 (33,3)* | Нд |
| иJAK: | | | |
| применяли препараты данной группы ранее | 30 (9,8) | 9 (6,9) | Нд |
| суммарная длительность лечения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 11,5 [7; 24] | 11 [3; 29] | Нд |
| неэффективность в анамнезе | 20 (66,7)* | 7 (77,8)* | Нд |
| вторичная неэффективность | 11 (36,7)* | 1 (11,1)* | Нд |
| наличие НР | 7 (23,3)* | 2 (22,2)* | Нд |

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. Звездочка – процент рассчитан от числа больных, применявших препараты данной группы ранее. АБЦ – абатацепт.

групп в целом получали сходную терапию сБПВП, при этом среднее число используемых сБПВП до включения в исследование не зависело от наличия РФ и АЦЦП.

По-видимому, одинаковая эффективность МТ при серонегативном и серопозитивном РА [8, 20] нашла отражение в том, что данный препарат был наиболее часто назначаемым сБПВП в обеих группах. При этом у больных с РФ+/АЦЦП+ частота и продолжительность его применения были значимо выше.

Аналогичные тенденции мы наблюдали и в отношении назначения СУЛЬФ, но у больных с серонегативным РА. Ранее было показано, что именно у этой категории пациентов комбинированная терапия сБПВП более эффективна, чем монотерапия МТ и СУЛЬФ [21]. Однако этот «терапевтический резерв» в группе РФ-/АЦЦП- использовался неоправданно редко (12% больных), как и ГКХ (6,9%), поскольку по эффективности на ранней стадии у данной категории больных РА он может быть сопоставим с монотерапией МТ 25 мг/нед [18].

Современные стратегии лечения РА при неэффективности моно- и/или комбинированной терапии сБПВП предполагают применение ГИБП/тсБПВП [1, 8]. Их назначали примерно половине пациентов, включенных в наше исследование, в среднем через 5–7 лет после начала болезни. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют об отсутствии связи между наличием РФ/АЦЦП и эффективностью иИЛ6 [13] и иФНОα [14]. И, напротив, было показано, что применение моноклональных антител к CD20 [16] и ингибиторов костимуляции Т-клеток [13] более эффективно у серопозитивных, чем у серонегативных по РФ/АЦЦП больных РА. Результаты нашего исследования продемонстрировали, что российские ревматологи назначают лечение с учетом мирового опыта. Так, у пациентов, серонегативных по РФ/АЦЦП, в качестве первого ГИБП/тсБПВП чаще использовались иФНОα, а у больных группы А – анти-В-клеточные препараты. Аналогичная тенденция сохранилась и в дальнейшем. Количество использованных ГИБП, а следовательно, и их отмен было сопоставимым в обеих группах, что не подтверждает имеющуюся информацию о том, что неэффективность двух и более ГИБП чаще наблюдается у серонегативных по РФ и АЦЦП больных РА [22]. Также имеются данные, согласно которым серопозитивность по РФ/АЦЦП является фактором риска недостаточной эффективности [15] и выживаемости терапии иФНОα [23]. В противоположность этому в нашей работе ни длительность использования, ни доля больных с неэффективностью иФНОα, включая вторичную, не зависели от наличия/отсутствия РФ/АЦЦП.

Существуют противоречивые мнения об эффективности иИЛ6 у больных с различными иммунологическими вариантами РА. Одни авторы считают, что их эффективность не зависит от наличия/отсутствия РФ/АЦЦП [13], другие утверждают, что иИЛ6 менее эффективны при серонегативном РА [24], причем, весьма вероятно, это связано с отсутствием именно РФ, а не АЦЦП [25]. В настоящем исследовании попытки применения иИЛ6 были одинаково редкими (10 и 12% больных) и крайне непродолжительными в обеих группах, более того, терапия иИЛ6 не дала результата у 62,5% больных РА, серонегативных по РФ и АЦЦП.

Подобно ритуксимабу [16], АБЦ значительно более эффективен у серопозитивных больных РА [13, 24]. Это нашло отражение в более частом использовании российскими ревматологами АБЦ у больных РА, серопозитивных по РФ и АЦЦП, при сходной частоте отмен из-за неэффективности, включая вторичную, и развития НР в группах как с наличием, так и с отсутствием РФ/АЦЦП.

Обращает на себя внимание выявленная в обеих группах одинаково высокая доля пациентов, у которых использование иJAK оказалось безуспешным независимо от наличия/отсутствия РФ и АЦЦП (66,7 и 77,8% соответственно). Вероятно, в настоящее время роль серопозитивности по РФ/АЦЦП как фактора, влияющего на эффективность иJAK при терапии РА, требует дальнейшего уточнения [4].

**Заключение.** Результаты нашего исследования показали, что в реальной клинической практике качественная структура назначаемых российскими ревматологами препаратов практически в полной мере соответствует мировому опыту и накопленной на сегодня информации о влиянии феномена серопозитивности РА на клиническую эффективность различных компонентов противовоспалительной терапии этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.
Nasonov EL, editor. Rheumatology. Russian clinical recommendations. Moscow: GEOTAR-Media; 2020.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010 Sep;62(9): 2569-81. doi: 10.1002/art.27584.
3. Gravallese EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. *N Engl J Med.* 2023 Feb 9;388(6): 529-542. doi: 10.1056/NEJMra2103726.
4. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Дибров ДА. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3): 276-291.
Nasonov EL, Avdeeva AS, Dibrov DA. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* 2023;61(3):276-291. (In Russ.).
5. McGonagle D, Watad A, Savic S. Mechanistic immunological based classification of rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2018 Nov;17(11):1115-1123. doi: 10.1016/j.autrev.2018.06.001.
6. De Stefano L, D'Onofrio B, Manzo A, et al. The genetic, environmental, and immunopathological complexity of autoantibody-negative rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 17;22(22):12386. doi: 10.3390/ijms222212386.
7. Malmström V, Catrina AI, Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat Rev Immunol.* 2017 Jan;17(1): 60-75. doi: 10.1038/nri.2016.124.
8. Smolen JS, Landewe RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
9. Wientjes MHM, den Broeder AA, Welsing PMJ, et al. Prediction of response to anti-TNF treatment using laboratory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review. *RMD Open.* 2022 Dec; 8(2):e002570. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002570.
10. D'Onofrio B, van der Helm-van Mil A, Huizinga WJT, van Mulligen E. Inducibility or predestination? Queries and concepts around drug-free remission in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023 Feb; 19(2):217-225. doi: 10.1080/1744666X.2023.2157814.
11. Matthijssen XME, Niemantsverdriet E, Huizinga TWJ, van der Helm-van Mil AHM. Enhanced treatment strategies and distinct disease outcomes among autoantibody-positive and -negative rheumatoid arthritis patients over 25 years: A longitudinal cohort study in the Netherlands. *PLoS Med.* 2020 Sep 22;17(9):e1003296. doi: 10.1371/journal.pmed.1003296.
12. Willemze A, Trouw LA, Toes RE, Huizinga TW. The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA. *Nat Rev Rheumatol.* 2012 Jan 31;8(3):144-52. doi: 10.1038/nrrheum.2011.204.
13. Harrold LR, Connolly SE, Wittstock K, et al. Baseline anti-citrullinated protein antibody status and response to abatacept or non-TNFi biologic/targeted-synthetic DMARDs: US observational study of patients with RA. *Rheumatol Ther.* 2022 Apr;9(2):465-480. doi: 10.1007/s40744-021-00401-0.
14. Hernandez-Breijo B, Brenis CM, Plasencia-Rodriguez C, et al. Methotrexate reduces the probability of discontinuation of TNF inhibitors in seropositive patients with rheumatoid arthritis. A real-world data analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jun 29:8:692557. doi: 10.3389/fmed.2021.692557.
15. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, et al. High titers of both rheumatoid factor and anti-CCP antibodies at baseline in patients with rheumatoid arthritis are associated with increased circulating baseline TNF level, low drug levels, and reduced clinical responses: A post hoc analysis of the RISING study. *Arthritis Res Ther.* 2017 Sep 2;19(1):194. doi: 10.1186/s13075-017-1401-2.
16. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: A meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013 Mar;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117.
17. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res.* 1992 Mar;41(3):237-48. doi: 10.1016/0165-1781(92)90005-n.
18. Luurssen-Masurel N, Weel A, Hazes J, de Jong H. Towards stratified treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2020 Jun;15(3):73-82.
19. Seegobin SD, Ma MH, Dahanayake C, et al. ACPA-positive and ACPA-negative rheumatoid arthritis differ in their requirements for combination DMARDs and corticosteroids: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2014 Jan 16;16(1):R13. doi: 10.1186/ar4439.
20. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: A comparative study. *PLoS One.* 2018 Apr 6;13(4):e0195550. doi: 10.1371/journal.pone.0195550.
21. Akdemir G, Markusse IM, Dirven L, et al. Effectiveness of four dynamic treatment strategies in patients with anticitrullinated protein antibodynegative rheumatoid arthritis: A randomised trial. *RMD Open.* 2016 Mar

25;2(1):e000143. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000143.
22. Park DJ, Choi SJ, Shin K, et al. Switching profiles in a population-based cohort of rheumatoid arthritis receiving biologic therapy: Results from the KOBIO registry. *Clin Rheumatol.* 2017 May;36(5):1013-1022. doi: 10.1007/s10067-017-3584-y.
23. Lin CT, Huang WN, Tsai WC, et al. Predictors of drug survival for biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis: Analysis from the TRA Clinical Electronic Registry. *PLoS One.* 2021 Apr 30;16(4): e0250877. doi: 10.1371/journal.pone.0250877.
24. Courvoisier DS, Chatzidionysiou K, Mongin D, et al. The impact of seropositivity on the effectiveness of biologic anti-rheumatic agents: Results from a collaboration of 16 registries. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 1; 60(2):820-828. doi: 10.1093/rheumatology/keaa393.
25. Maneiro RJ, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Rheumatoid factor as predictor of response to abatacept, rituximab and tocilizumab in rheumatoid arthritis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Aug;43(1):9-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.11.007.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.10.2025/13.08.2026/17.08.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № РК 125020301268-4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the state assignment, project № RK 125020301268-4.
The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Гордеев А.В. https://orcid.org/0000-0001-9820-8851
Матьянова Е.В. https://orcid.org/0000-0003-2135-5524
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836

BY 4.0

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Динамика уровня тестостерона у мужчин на фоне терапии ревматоидного артрита

**Паневин Т.С.[1,2], Зоткин Е.Г.[1], Лила А.М.[1,3], Авдеева А.С.[1], Глухова С.И.[1]**

*[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; [2]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск; [3]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва*

*[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 680000, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; [3]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1*

*У мужчин с ревматоидным артритом (РА) часто встречается снижение уровня тестостерона. При этом пациенты с РА и гипогонадизмом имеют более высокие показатели, отражающие системное воспаление.*

***Цель** исследования – оценить динамику уровня тестостерона у мужчин с РА и ее взаимосвязь с клиническими показателями активности РА.*

***Материал и методы.** В наблюдательное исследование включено 75 мужчин с РА. У всех пациентов определяли уровень тестостерона в крови исходно и при динамическом наблюдении. Оценивалась также динамика активности РА по DAS28-СРБ. С учетом полученных результатов пациенты были разделены на подгруппы с достижением/недостижением снижения DAS28-СРБ на ≥1,2 и ≥0,6. Медиана длительности наблюдения составила 27,0 [21,0; 32,0] мес.*

***Результаты и обсуждение.** Отмечена положительная слабая корреляция между динамикой уровня тестостерона и снижением уровня СРБ (p=0,26, p=0,03), в то время как для других показателей значимых корреляций не получено. При снижении DAS28-СРБ ≥1,2 отмечалось увеличение медианы уровня тестостерона с 14,5 [11,7; 19,5] до 17,9 [14,1; 21,6] нмоль/л (p=0,021), что сопровождалось значимым уменьшением числа болезненных и припухших суставов (ЧПС), а также снижением СОЭ и уровня СРБ. В подгруппе без указанного снижения DAS28-СРБ подобной динамики не прослеживалось, хотя и наблюдалось небольшое уменьшение ЧПС. Дополнительно была проанализирована подгруппа пациентов (n=12) со снижением DAS28-СРБ в динамике ≥0,6, но <1,2. Значимого повышения уровня тестостерона в данной подгруппе не выявлено (медиана увеличилась с 15,5 [10,4; 24,0] до 16,3 [10,2; 27,4] нмоль/л; p=0,4).*

***Заключение.** Снижение активности РА может сопровождаться повышением уровня тестостерона.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; воспаление; тестостерон; гипогонадизм; андрогенодефицит.*

***Контакты:** Тарас Сергеевич Паневин; **tarasel@list.ru***

***Для цитирования:** Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Лила АМ, Авдеева АС, Глухова СИ. Динамика уровня тестостерона у мужчин на фоне терапии ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2026;20(5): 94–100. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-94-100*

# *Changes in testosterone levels in men during rheumatoid arthritis therapy*

***Panevin T.S.[1,2], Zotkin E.G.[1], Lila A.M.[1,3], Avdeeva A.S.[1], Glukhova S.I.[1]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Far Eastern State Medical University, Ministry of Health of Russia, Khabarovsk; [3]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*

*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]35, Muravyova-Amurskogo Street, Khabarovsk 680000, Russia; [3]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*

*Reduced testosterone levels are common in men with rheumatoid arthritis (RA). At the same time, patients with RA and hypogonadism have higher indices reflecting systemic inflammation.*

***Objective:** to assess changes in testosterone levels in men with RA and their association with clinical indices of RA activity.*

***Material and methods.** The observational study included 75 men with RA. Blood testosterone levels were determined in all patients at baseline and during follow-up. Changes in RA activity according to DAS28-CRP were also assessed. Based on the results obtained, patients were divided into subgroups according to achievement/non-achievement of a decrease in DAS28-CRP by ≥1.2 and ≥0.6. The median follow-up duration was 27.0 [21.0; 32.0] months.*

***Results and discussion.** A weak positive correlation was found between changes in testosterone levels and a decrease in CRP levels (p=0.26; p=0.03), whereas no significant correlations were found for other parameters. With a decrease in DAS28-CRP ≥1.2, the median testosterone level increased from 14.5 [11.7; 19.5] to 17.9 [14.1; 21.6] nmol/L (p=0.021), accompanied by a significant decrease in the number of tender and swollen joints (SJC), as well as decreases in ESR and CRP levels. No similar changes were observed in the subgroup without the specified decrease in DAS28-CRP, although a slight reduction in SJC was noted. In addition, a subgroup of patients (n=12) with a decrease in DAS28-CRP*

*of ≥0.6 but <1.2 during follow-up was analyzed. No significant increase in testosterone levels was observed in this subgroup: the median increased from 15.5 [10.4; 24.0] to 16.3 [10.2; 27.4] nmol/L (p=0.4).*
***Conclusion.*** *A decrease in RA activity may be accompanied by an increase in testosterone levels.*

***Keywords:*** *rheumatoid arthritis; inflammation; testosterone; hypogonadism; androgen deficiency.*
***Contact:*** *Taras Sergeevich Panevin;* ***tarasel@list.ru***
***For citation:*** *Panevin TS, Zotkin EG, Lila AM, Avdeeva AS, Glukhova SI. Changes in testosterone levels in men during rheumatoid arthritis therapy. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):94–100 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-94-100*

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое иммуновоспалительное ревматическое заболевание, характеризующееся воспалением синовиальных суставов, их прогрессирующей деструкцией и развитием системных проявлений [1]. Среди больных РА преобладают женщины, доля мужчин составляет до 25% [2]. Показано, что у мужчин выявляются некоторые клинические особенности течения РА, хотя однозначного заключения о том, что мужчины болеют легче или тяжелее, сделать невозможно [3–5]. Ряд исследований был посвящен оценке уровня половых гормонов у мужчин с РА. Так, мужчины с РА имели в среднем более низкий уровень тестостерона независимо от возраста [6–8]. Вместе с тем сниженный уровень тестостерона ассоциирован с увеличением риска РА у мужчин, что было подтверждено данными ретроспективного анализа крупного эпидемиологического исследования NHANES, включавшего 3110 пациентов, из них у 191 был РА (отношение шансов 2,3; 95% доверительный интервал, ДИ 1,65–3,21; p<0,001) [9].

Известно, что синдром гипогонадизма у мужчин сопровождается соответствующими репродуктивными и общесоматическими симптомами. При этом на фоне ожирения и сахарного диабета (СД) увеличивается вероятность его развития [10]. Результаты предыдущих исследований указывают на высокую частоту сниженного уровня тестостерона у пациентов как с РА (до 25%), так и с другими воспалительными заболеваниями суставов [11–13]. Кроме того, отмечена ассоциация уровня тестостерона с показателями воспалительной активности. Так, у мужчин с РА при сниженном уровне тестостерона отмечалась более высокая СОЭ, чаще выявлялась анемия, а у мужчин с анкилозирующим спондилитом и гипогонадизмом – более высокий уровень СРБ и повышение СОЭ. Однако взаимосвязи уровня тестостерона с активностью иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) посвящены единичные работы [14].

**Цель** настоящего исследования – оценить динамику уровня тестостерона у мужчин с РА и ее взаимосвязь с клиническими показателями активности РА.

**Материал и методы.** В наблюдательное исследование было включено 75 мужчин (см. рисунок) с диагнозом РА, соответствующим классификационным критериям EULAR/ACR (European Alliance of Associations for Rheumatology / American College of Rheumatology) 2010 г., находившихся на стационарном лечении в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с сентября 2022 г. по ноябрь 2025 г.

*Критериями невключения* являлись: применение андроген-депривационной терапии по поводу злокачественных новообразований, а также прием препаратов тестостерона или его синтетических производных и стимуляторов синтеза эндогенного тестостерона в анамнезе.

Всем пациентам было проведено определение уровня тестостерона крови исходно и при динамическом наблюдении с медианой промежутка между исследованиями 27,0 [21,0; 32,0] мес.

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

Определение уровня тестостерона проводилось на анализаторе Cobas e411 с помощью наборов Elecsys (Roche Diagnostics GmbH). Гипогонадизм диагностировался при выявленном уровне общего тестостерона в крови <12,1 нмоль/л. Проведена сравнительная оценка количественных и качественных показателей исходно и в динамике, а также корреляционный анализ между динамической разностью изученных количественных показателей. Далее, с учетом полученных результатов, согласно критериям ответа на терапию РА EULAR [15], последовательно выделены подгруппы, которые характеризовались снижением DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 с учетом уровня СРБ) ≥1,2 (1-й этап сравнения) и ≥0,6 (2-й этап). В этих подгруппах на обоих этапах выполнены динамическая оценка связанных показателей и сравнительный анализ с пациентами, у которых указанного снижения DAS28-СРБ не наблюдалось.

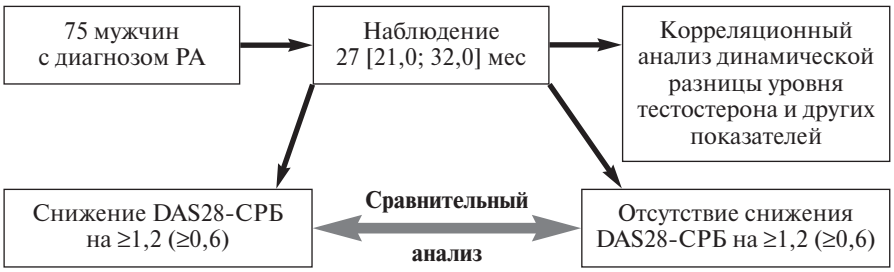
*Статистическая обработка результатов* проведена с использованием методов непараметрической статистики в программе Statistica 12.5 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й процентили]). Для межгруппового сравнения количественных показателей двух несвязанных выборок применялся U-критерий Манна–Уитни, для динамической оценки двух связанных показателей – критерий Уилкоксона. Для сравнения бинарных признаков использовался критерий $\chi^2$ Пирсона. Корреляционный анализ выполнен по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

**Результаты.** Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1. Медиана возраста составила 59,0 [47,0; 63,0] лет, длительности РА – 5,0 [2,8; 10,0] лет. Гипогонадизм выявлен у 30,7% пациентов. Большинство пациентов (71%) имели развернутую стадию заболевания и высокую или умеренную активность РА. 85,1% были позитивны по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП).

При проведении корреляционного анализа динамики уровня тестостерона выявлена слабая положительная кор-

реляция со снижением содержания СРБ (ρ=0,26, p=0,03). На основании полученного результата проведена сравнительная оценка подгрупп пациентов, у которых отмечалось соответствующее снижение DAS28-СРБ.

При внутригрупповом сравнении (табл. 2) было показано, что у пациентов, достигших снижения DAS28-СРБ ≥1,2, отмечалось увеличение медианы уровня тестостерона с 14,5 [11,7; 19,5] до 17,9 [14,1; 21,6] нмоль/л (p=0,021), сопровождавшееся значимым снижением числа болезненных (ЧБС) и припухших (ЧПС) суставов, а также СОЭ и уровня СРБ. В подгруппе без указанного снижения DAS28-СРБ подобной динамики не прослеживалось, хотя и выявлено небольшое уменьшение ЧПС. Подгруппы были сопоставимы по стадии и проявлениям РА, а также функциональным нарушениям и проводимой терапии,




*Дизайн исследования*
*Study design*

**Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов**
**Table 1. Clinical characteristics of patients**

| Показатель | Исходно | В динамике |
|---|---|---|
| Общий тестостерон, нмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 14,8 [11,3; 22,1] | 17,9 [12,4; 21,4] |
| Гипогонадизм, % | 30,7 | 25,3 |
| Интервал наблюдения, мес, Me [25-й; 75-й перцентили] | 27,0 [21,0; 32,0] | – |
| Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 59,0 [47,0; 63,0]] | – |
| Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5,0 [2,8; 10,0]] | – |
| Стадия, %: | | |
| очень ранняя | 0 | 0 |
| ранняя | 5,3 | 1,3 |
| развернутая | 70,7 | 69,3 |
| поздняя | 24,0 | 29,4 |
| Эрозивный артрит, % | 80,8 | – |
| Рентгенологическая стадия, %: | | |
| I | 4,0 | – |
| II | 57,3 | – |
| III | 28,0 | – |
| IV | 10,7 | – |
| DAS28-СРБ, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5,2 [4,37; 5,68] | 4,18 [3,2; 5,2] |
| ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили] | 8,0 [5,0; 11,0] | 6,0 [3,0; 10,0] |
| ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили] | 4,0 [2,0; 8,0] | 1,0 [0,0; 4,0] |
| Внесуставные проявления, % | 61,3 | – |
| ФК, %: | | |
| I | 2,7 | – |
| II | 81,3 | – |
| III | 16,0 | – |
| Проводимая терапия: | | |
| МТ, % | 48,0 | – |
| доза МТ, мг/нед, Me [25-й; 75-й перцентили] | 20,0 [16,9; 25,0] | – |
| ЛЕФ 20 мг/нед, % | 32,0 | – |
| СУЛЬФ, % | 16,0 | – |
| доза СУЛЬФ, г/сут, Me [25-й; 75-й перцентили] | 2000,0 [1500,0; 2000,0] | – |
| ГКХ, % | 10,7 | – |
| доза ГКХ, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили] | 200,0 [200,0; 400,0] | – |
| МП, % | 42,7 | – |
| доза МП, мг/сут, Me [25-й; 75-й перцентили] | 6,0 [4,0; 8,0] | – |
| ГИБП (в настоящее время или в анамнезе), % | 61,3 | – |
| НПВП, % | 25,3 | – |

*Продолжение табл. 1*

| Показатель | Исходно | В динамике |
|---|---|---|
| Сопутствующие заболевания, %: | | |
| ССЗ | 53,3 | – |
| СД | 5,6 | – |
| Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м$^2$) | 58,7 | – |
| ОП | 6,8 | – |
| ИМТ, кг/м$^2$, Me [25-й; 75-й перцентили] | 26,9 [24,3; 31,0] | 26,8 [24,9; 29,4] |
| Гемоглобин, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 141,0 [134,0; 153,0] | 146,0 [134,0; 156,0] |
| СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили] | 20,0 [11,0; 42,5] | 16,0 [8,0; 32,0] |
| Глюкоза крови, ммоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 5,2 [4,8; 5,68] | 5,27 [4,85; 5,81] |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м$^2$, Me [25-й; 75-й перцентили] | 104,0 [97,0; 111,3] | 97,0 [89,0; 106,0] |
| МК, мкмоль/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 329,0 [264,0; 351,0] | 350,0 [278,0; 394,0] |
| СРБ, мг/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 9,2 [3,9; 24,3] | 6,6 [3,15; 11,8] |
| РФ+, % | 90,7 | – |
| РФ, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 226,0 [92,8; 496,5] | – |
| АЦЦП+, % | 85,1 | – |
| АЦЦП, ед/л, Me [25-й; 75-й перцентили] | 93,5 [21,4; 200,0] | – |

**Примечание.** ФК – функциональный класс; МТ – метотрексат; ЛЕФ – лефлуномид; СУЛЬФ – сульфасалазин; ГКХ – гидроксихлорохин; МП – метилпреднизолон; ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОП – остеопороз; ИМТ – индекс массы тела; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота.

однако исходное значение DAS28-СРБ, уровень СРБ и длительность наблюдения были значимо выше у пациентов, у которых достигнуто снижения DAS28-СРБ ≥1,2.

Дополнительно было проанализировано влияние уменьшения активности РА в подгруппе пациентов (n=12) со снижением DAS28-СРБ ≥0,6, но <1,2. Значимого повышения уровня тестостерона в данной подгруппе не отмечено, хотя медиана его концентрации несколько увеличилась (с 15,5 [10,4; 24,0] до 16,3 [10,2; 27,4] нмоль/л; p=0,4).

**Обсуждение.** Влияние половых гормонов на иммунную систему широко изучалось еще с конца XX в. В частности показано, что мужские и женские половые гормоны способны оказывать воздействие как на врожденные, так и на приобретенные звенья иммунитета. Эстрогены ингибируют поляризацию макрофагов в «провоспалительный фенотип», а также снижают активность пути ядерного фактора кВ (NF-кВ). Влияние эстрогенов на лимфоцитарное звено носит разнонаправленный характер с активирующим воздействием на пролиферацию В-лимфоцитов и продукцию антител и модулирующим эффектом в отношении Т-клеточного звена в зависимости от субпопуляции. Андрогены также ингибируют звенья аутовоспаления, влияя на макрофаги, NF-кВ и толл-подобные рецепторы 4-го типа. Характерно ингибирующее влияние и в отношении лимфоцитарного звена (как Т-клеточного, так и В-клеточного) [16].

Кроме того, снижение уровня тестостерона у мужчин и дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе ассоциированы с увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ6 и фактор некроза опухоли α (ФНОα), а назначение менопаузальной гормонотерапии/тестостерон-заместительной терапии может сопровождаться снижением их уровня [17, 18]. Показано и угнетение провоспалительными цитокинами (в первую очередь ФНОα) продукции тестостерона. Провоспалительные цитокины ИЛ1β и ФНОα способны оказывать ингибирующее влияние на ось гипоталамус-гипофиз-яичко, а также непосредственно нарушать образование тестостерона в клетках Лейдига главным образом за счет активации ароматазы, преобразующей андрогены в эстрогены, стимулирующие В-клеточное звено, а также подавляющей большинство ферментов реакций стероидогенеза. Кроме того, снижение уровня тестостерона сопровождается активацией врожденного иммунитета [19].

Клиническое значение снижения концентрации тестостерона выражается в увеличении риска развития некоторых заболеваний, в частности таких социально значимых метаболических нарушений, как ожирение и СД 2-го типа [10]. Изучение взаимосвязи уровня половых гормонов у мужчин с ИВРЗ представлено единичными работами. Показано, что гипогонадизм у мужчин, не получавших тестостерон-заместительную терапию, ассоциировался с повышенным риском развития как РА (относительный риск, ОР 1,31; 95% ДИ 1,22–1,44), так и системной красной волчанки (ОР 1,58; 95% ДИ 1,28–1,94) [20], а прием андроген-депривационной терапии также был связан с увеличением риска развития РА [21]. В целом большинство работ, в которых изучалась взаимосвязь половых гормонов с течением и активностью РА, посвящено женщинам. Показано, что у мужчин с гипогонадизмом и РА

**Таблица 2. Межгрупповое сравнение пациентов в зависимости от достижения снижения DAS28-СРБ ≥1,2**
**Table 2. Between-group comparison of patients depending on achievement of a decrease in DAS28-CRP ≥1.2**

| Показатель | Снижение DAS28-СРБ <1,2 (n=47) | | p | Снижение DAS28-СРБ ≥1,2 (n=28) | | p | Межгрупповое сравнение, p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | исходно | в динамике | | исходно | в динамике | | |
| Длительность наблюдения, мес | – | 25,0 [18,5; 30,0] | – | – | 30,5 [25,0; 33,3] | – | **0,009** |
| Общий тестостерон, нмоль/л | 16,4 [11,0; 23,3] | 17,3 [11,8; 21,4] | 0,6 | 14,5 [11,7; 19,5] | 17,9 [14,1; 21,6] | **0,021** | 0,6 |
| Гипогонадизм, % | 29,8 | 27,7 | 0,8 | 32,1 | 21,4 | 0,4 | 0,8 |
| DAS28-СРБ | 5,13 [4,18; 5,54] | 4,8 [3,9; 5,45] | 0,2 | 5,45 [5,03; 5,95] | 3,24 [2,38; 3,74] | **<0,001** | **0,011** |
| ЧБС | 8,0 [4,0; 10,0] | 8,0 [3,0; 14,0] | 0,7 | 9,0 [6,8; 11,3] | 4,0 [1,0; 6,0] | **<0,001** | 0,1 |
| ЧПС | 3,0 [2,0; 6,0] | 2,0 [0,5; 5,0] | **0,02** | 5,5 [4,0; 8,3] | 0,0 [0,0; 1,0] | **<0,001** | 0,1 |
| Гемоглобин, г/л | 141,0 [135,5; 152,5] | 146,0 [132,3; 152,8] | 0,4 | 142,5 [131,8; 152,5] | 147,0 [136,5; 159,3] | 0,1 | 0,6 |
| СОЭ, мм/ч | 17,0 [11,0; 39,0] | 20,0 [10,0; 42,0] | 0,6 | 24,5 [16,3; 48,0] | 11,0 [6,3; 28,0] | **<0,001** | 0,2 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,2 [4,75; 5,7] | 5,27 [4,82; 5,88] | 0,2 | 5,3 [4,85; 5,6] | 5,27 [4,9; 5,68] | 0,4 | 0,3 |
| СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м$^2$ | 104,5 [96,3; 112,8] | 98,0 [90,5; 108,0] | **<0,001** | 101,0 [97,8; 105,3] | 91,0 [88,3; 102,8] | **0,005** | 0,3 |
| МК, мкмоль/л | 329,0 [277,0; 347,5] | 334,5 [276,8; 393,3] | 0,2 | 329,0 [261,8; 383,8] | 354,0 [325,0; 422,0] | 0,6 | 0,7 |
| СРБ, мг/л | 8,1 [3,6; 14,7] | 8,1 [3,4; 12,2] | 0,6 | 16,7 [7,9; 35,0] | 5,2 [2,04; 11,5] | **0,001** | **0,021** |
| ИМТ, кг/м$^2$ | 27,6 [23,4; 30,2] | 26,5 [24,8; 29,3] | 0,8 | 26,5 [24,9; 31,5] | 27,4 [25,0; 31,3] | 0,1 | 0,1 |

**Примечание.** Данные представлены как Me [25-й; 75-й перцентили], если не указано иначе.

имеется более высокая СОЭ, чаще наблюдаются анемия, а также более высокий ИМТ [11]. Кроме того, клинический скрининг синдрома гипогонадизма у мужчин с помощью опросника AMS (Aging Males' Symptoms) может быть затруднен, поскольку общесоматические и психологические симптомы, входящие в опросник, могут отражать в первую очередь проявления РА, а не гипогонадизма [22].

Оценка влияния тестостерон-заместительной терапии на воспаление при РА проводилась в единичных исследованиях с небольшой мощностью. Так, у 6 мужчин с РА применение тестостерона ундеканоата на протяжении 6 мес сопровождалось увеличением числа CD8+ Т-клеток, уменьшением соотношения CD4+/CD8+ Т-лимфоцитов, снижением числа вовлеченных суставов и потребности в НПВП, однако СОЭ значимо не изменялась [23, 24].

В нашем исследовании было показано, что снижение воспалительной активности у мужчин с РА может приводить к увеличению уровня общего тестостерона при динамическом наблюдении. При этом данное улучшение нельзя объяснить положительной динамикой массы тела или углеводного обмена. На сегодняшний день работы, ранжирующие пациентов по уровню тестостерона в зависимости от показателей воспалительной активности, немногочисленны. В одной из них у 48 пациентов с АС, разделенных на подгруппы с нормальной и повышенной (>20 мм/ч) СОЭ, уровень тестостерона значимо не различался [8].

Опубликовано лишь одно исследование со схожим дизайном, в которое был включен 41 пациент с РА, а длительность наблюдения составляла 2 года [14]. Снижение DAS28-СОЭ коррелировало с увеличением уровня тестостерона (r=-0,46, p=0,006). Все пациенты в данном исследовании исходно не получали противоревматическую терапию, а использовали только базисные противовоспалительные препараты, в отличие от нашего исследования, в котором более 60% пациентов ранее применяли ГИБП. Эффективность лечения, как и в настоящем исследовании, оценивалась по снижению индекса DAS28 >1,2, однако авторы использовали DAS28-СОЭ. Кроме того, данная выборка была сформирована из пациентов с длительностью болезни до 12 мес (в среднем 6 мес), что соответствует раннему артриту, в то время как наши пациенты имели преимущественно развернутую или позднюю стадию заболевания. Снижение DAS28-СОЭ >1,2, как и в настоящем наблюдении, сопровождалось значимым увеличением уровня общего тестостерона.

Ограничением нашего исследования являются отсутствие единой точки повторного наблюдения, однако в последующих работах с увеличением размеров выборки пациентов мы планируем провести данную стратификацию. Кроме того, мы не анализировали назначенную пациентам терапию после первой госпитализации. Наконец, наша когорта представлена исключительно госпитальными пациентами, у которых чаще всего инициациировалась терапия ГИБП или осуществлялась их смена.

**Заключение.** Таким образом, показано, что снижение активности РА, вероятно, приводит к улучшению выработки тестостерона у мужчин. Актуальным остается изучение возможности влияния терапии РА на восстановление исходно сниженного уровня тестостерона, что требует дальнейших исследований с увеличением объема выборки.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2023 Nov 25; 402(10416):2019-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1463-1471. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.
3. Jawaheer D, Maranian P, Park G, et al. Disease progression and treatment responses in a prospective DMARD-naive seropositive early rheumatoid arthritis cohort: does gender matter? *J Rheumatol*. 2010 Dec;37(12): 2475-85. doi: 10.3899/jrheum.091432.
4. Forslind K, Hafström I, Ahlmen M, Svensson B; BARFOT Study Group. Sex: a major predictor of remission in early rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1): 46-52. doi: 10.1136/ard.2006.056937.
5. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7. doi: 10.1186/ar2591.
6. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Q J Med*. 1986 Jul;60(231):671-9.
7. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Sex hormone status of male patients with rheumatoid arthritis: evidence of low serum concentrations of testosterone at baseline and after human chorionic gonadotropin stimulation. *Arthritis Rheum*. 1988 Oct;31(10):1314-7. doi: 10.1002/art.1780311015.
8. Spector TD, Ollier W, Perry LA, et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol*. 1989 Mar;8(1): 37-41. doi: 10.1007/BF02031066.
9. Wen P, Wang Y, Yang M, et al. Sex hormone imbalance and rheumatoid arthritis in American men: a cross-sectional analysis from NHANES 2011-2016. *Front Immunol*. 2024 Dec 20:15:1501257. doi: 10.3389/fimmu.2024.1501257.
10. Дедов ИИ, Мокрышева НГ, Мельниченко ГА и др. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». Ожирение и метаболизм. 2021; 18(4):496-507.
Dedov II, Mokrysheva NG, Melnichenko GA, et al. Draft of Russian clinical practice guidelines «Male hypogonadism». *Ozhirenie i metabolizm*. 2021;18(4):496-507. (In Russ.).
11. Паневин ТС, Роживанов РВ, Зоткин ЕГ и др. Клинико-лабораторные особенности ревматоидного артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Проблемы эндокринологии. 2024;70(3):98-104.
Panevin TS, Rozhivanov RV, Zotkin EG, et al. Clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis in men depending on testosterone levels. *Problemy endokrinologii*. 2024;70(3):98-104. (In Russ.).
12. Паневин ТС, Коротаева ТВ, Эрдес ШФ и др. Клиническая характеристика псориатического артрита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Научно-практическая ревматология. 2024;62(6): 627-32.
Panevin TS, Korotaeva TV, Erdes SF, et al. Clinical and instrumental characteristics of psoriatic arthritis in men depending on testosterone levels. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2024;62(6):627-32. (In Russ.).
13. Паневин ТС, Эрдес ШФ, Коротаева ТВ и др. Клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита у мужчин в зависимости от уровня тестостерона. Научно-практическая ревматология. 2025; 63(5):483-489.
Panevin TS, Erdes SF, Korotaeva TV, et al. Clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis in men depending on testosterone levels. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2025;63(5):483-489. (In Russ.).
14. Tengstrand B, Carlström K, Hafström I. Gonadal hormones in men with rheumatoid arthritis--from onset through 2 years. *J Rheumatol*. 2009 May;36(5):887-92. doi: 10.3899/jrheum.080558. Epub 2009 Feb 27.
15. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996 Jan;39(1):34-40. doi: 10.1002/art.1780390105.
16. Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Nov;16(11): 628-644. doi: 10.1038/s41584-020-0503-4.
17. Паневина АС, Василенко АМ, Сметнева НС, Шестакова МВ. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2-го типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. Терапевтический архив. 2018;90(10):79-83.
Panevina AS, Smetneva NS, Vasilenko AM, Shestakova MV. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90(10):79-83. (In Russ.).
18. Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male*. 2019 Jun;22(2):129-140. doi: 10.1080/13685538.2018.1482487.
19. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, et al. Anti-TNF and sex hormones. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jun:1069:391-400. doi: 10.1196/annals.1351.037.
20. Baillargeon J, Al Snih S, Raji MA, et al. Hypogonadism and the risk of rheumatic autoimmune disease. *Clin Rheumatol*. 2016 Dec; 35(12):2983-2987. doi: 10.1007/s10067-016-3330-x.
21. Yang DD, Krasnova A, Nead KT, et al. Androgen deprivation therapy and risk of rheumatoid arthritis in patients with localized prostate cancer. *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2): 386-391. doi: 10.1093/annonc/mdx744.
22. Паневин ТС, Зоткин ЕГ, Дыдыкина ИС и др. Применение опросника AMS для скрининга гипогонадизма у мужчин с ревматоидным артритом. Медицинский совет. 2025;19(5):113-119.
Panevin TS, Zotkin EG, Dydykina IS, et al. Use of the AMS questionnaire to hypogonadism screening in men with rheumatoid arthritis. *Meditsinskii sovet*. 2025;19(5):113-

119. (In Russ.).
23. Cutolo M, Balleari E, Giusti M, et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1991 Jan;34(1):1-5. doi: 10.1002/art.1780340102.
24. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3313-8. doi: 10.1210/jc.2003-031069.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
27.01.2026/13.03.2026/17.08.2026

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме №125020301268-4 «Персонализация лечения ревматоидного артрита, направленного на поддержание стойкой ремиссии с учетом клинических и молекулярно-биологических предикторов ответа на базисную терапию».

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

The article was prepared within the framework of the state assignment, project №125020301268-4 "Personalization of rheumatoid arthritis treatment aimed at maintaining sustained remission taking into account clinical and molecular biological predictors of response to disease-modifying therapy".

There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Паневин Т.С. https://orcid.org/0000-0002-5290-156X
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Авдеева А.С. https://orcid.org/0000-0003-3057-9175
Глухова С.И. https://orcid.org/0000-0002-4285-0869

BY 4.0



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Особенности заболеваемости системной склеродермией и ее клинических проявлений в Томской области

**Шипхинеева А.Ю., Денисова О.А., Елисеева Л.В., Погонченкова Д.А., Чернявская Г.М.**

*ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск*
*Россия, 634050, Томск, Московский тракт, 2*

***Цель*** *исследования – изучить особенности заболеваемости системной склеродермией (ССД), ее клинических проявлений и исходов в Томской области (ТО).*

***Материал и методы.*** *Использована база данных пациентов с ССД, наблюдавшихся в ревматологических отделениях ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» и ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», поликлиниках Томска и ТО в 2004–2024 гг.*

***Результаты и обсуждение.*** *За изучаемый период зарегистрировано 129 пациентов с верифицированным диагнозом ССД, включая 112 женщин и 17 мужчин. Отмечено увеличение первичной заболеваемости ССД с 0,29 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 1,04 на 100 тыс. в 2024 г. и ее распространенности соответственно с 2,02 до 13,99 на 100 тыс. Дебют заболевания приходился на 1989–2023 гг., средний возраст дебюта заболевания – 50,9 года. Период от первых симптомов до установления диагноза при диффузной форме составил 8 мес, при лимитированной – 3,2 года. За исследуемый промежуток времени умерли 32 пациента, или 24,8% всех пациентов с ССД. У каждого 3-го причиной летального исхода явилось поражение легких (n=11, 34,4%). Средняя продолжительность жизни после установления диагноза составила 86,8 мес (7,2 года). Отличие томской популяции больных ССД – высокая частота интерстициального поражения легких (ИПЛ). Было выявлено 48 (37,2%) пациентов с диффузной формой ССД, 80 (62,0%) – с лимитированной, 1 (0,8%) – со склеродермией без склеродермы. Как при диффузной, так и при лимитированной форме ССД наиболее распространенными симптомами были: синдром Рейно (97,7 и 94%), склеродактилия (90,7 и 77,6%), поражение пищевода (83,7 и 68,7%), ИПЛ (58,1 и 38,8% соответственно).*

***Заключение.*** *За время исследования отмечался рост первичной заболеваемости и сохранялись высокие показатели летальности при ССД на территории ТО. Заболевание характеризуется преобладанием женщин, а также лимитированной формы (62%), высокой частотой диффузной формы (37,2%) и ИПЛ (до 58,1%).*

***Ключевые слова:*** *системная склеродермия; эпидемиология; клинические проявления.*

***Контакты:*** *Александра Юрьевна Шипхинеева;* ***shipkhineeva.ay@ssmu.ru***

***Для цитирования:*** *Шипхинеева АЮ, Денисова ОА, Елисеева ЛВ, Погонченкова ДА, Чернявская ГМ. Особенности заболеваемости системной склеродермией и ее клинических проявлений в Томской области. Современная ревматология. 2026;20(5):101–107. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-101-107*

# *Incidence and clinical manifestations of systemic sclerosis in the Tomsk Region*

***Shipkhineeva A.Yu., Denisova O.A., Eliseeva L.V., Pogonchenkova D.A., Chernyavskaya G.M.***

*Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia, Tomsk*
*2, Moskovsky Trakt, Tomsk 634050, Russia*

***Objective:*** *to study the incidence, clinical manifestations, and outcomes of systemic sclerosis (SSc) in the Tomsk Region.*

***Material and methods.*** *A database of patients with SSc who were followed in the rheumatology departments of the Tomsk Regional Clinical Hospital and Siberian State Medical University, as well as in outpatient clinics in Tomsk and the Tomsk Region, from 2004 to 2024 was used.*

***Results and discussion.*** *During the study period, 129 patients with a verified diagnosis of SSc were registered, including 112 women and 17 men. The incidence of SSc increased from 0.29 per 100,000 population in 2004 to 1.04 per 100,000 population in 2024, while prevalence increased from 2.02 to 13.99 per 100,000 population, respectively. Disease onset occurred between 1989 and 2023. The mean age at disease onset was 50.9 years. The interval from the first symptoms to diagnosis was 8 months in diffuse SSc and 3.2 years in limited SSc. During the study period, 32 patients died, accounting for 24.8% of all patients with SSc. In one third of cases, the cause of death was lung involvement (n=11; 34.4%). The mean survival after diagnosis was 86.8 months (7.2 years). A distinctive feature of the Tomsk population of patients with SSc was a high frequency of interstitial lung disease (ILD). Diffuse SSc was identified in 48 (37.2%) patients, limited SSc in 80 (62.0%), and scleroderma sine scleroderma in 1 (0.8%). In both diffuse and limited SSc, the most common manifestations were Raynaud's phenomenon (97.7 and 94.0%), sclerodactyly (90.7 and 77.6%), esophageal involvement (83.7 and 68.7%), and ILD (58.1 and 38.8%, respectively).*

***Conclusion.*** *During the study period, the incidence of SSc increased, while mortality remained high in the Tomsk Region. The disease was*

*characterized by a predominance of women, a higher frequency of limited SSc (62.0%), a substantial proportion of diffuse SSc (37.2%), and a high prevalence of ILD (up to 58.1%).*

***Keywords:*** *systemic sclerosis; epidemiology; clinical manifestations.*
***Contact:*** *Aleksandra Yuryevna Shipkhineeva;* ***shipkhineeva.ay@ssmu.ru***
***For citation:*** *Shipkhineeva AYu, Denisova OA, Eliseeva LV, Pogonchenkova DA, Chernyavskaya GM. Incidence and clinical manifestations of systemic sclerosis in the Tomsk Region. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):101–107 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-101-107*

Системная склеродермия (ССД) – хроническое иммуноопосредованное заболевание соединительной ткани, в основе которого лежат избыточное отложение коллагена в дерме и внутренних органах, васкулопатия, обусловленная эндотелиальной дисфункцией, а также врожденная и адаптивная иммунная дисрегуляция [1]. ССД представляет сложность для клинициста ввиду ее редкости, разнообразия клинических проявлений, трудностей диагностики, лечения и отсутствия четких критериев оценки активности.

Эпидемиологии, распространенности и клиническим проявлениям ССД посвящено недостаточно публикаций. Кроме того, большинство эпидемиологических исследований ССД были выполнены в 1980–2010 гг., т. е. до внедрения классификационных критериев ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2013 г. [2–4]. Результаты наблюдений последних лет свидетельствуют о росте распространенности ССД [5], что диктует необходимость проведения исследований с привлечением объединенных клинических баз и регистров для анализа возможных причин данного явления и улучшения прогноза ССД [6, 7].

Многие исследователи отмечают влияние внешних факторов на развитие и территориальное разнообразие ССД [8]. В отечественной литературе представлены данные, касающиеся в основном Москвы и Московской области [9], тогда как информации по другим регионам, в том числе Сибири, крайне мало. Анализ заболеваемости в сибирских регионах в доступных источниках отсутствует, что определяет актуальность настоящего исследования.

Исследуемый регион, Томская область (ТО), отличается суровыми погодными условиями. Имеются указания на то, что геохимические факторы могут влиять на определенный спектр заболеваний [10], меняя распространенность и особенности клинических проявлений аутоиммунной патологии, включая ССД.

**Цель** работы – изучение особенностей заболеваемости ССД, ее клинических проявлений и исходов в ТО.

**Материал и методы.** База данных пациентов с ССД формируется с 2013 г. по настоящее время в рамках инициативы авторов на основании анализа историй болезни пациентов ревматологических отделений ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» и ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, амбулаторных карт пациентов, находящихся на учете у ревматологов поликлиник Томска и ТО за период 2004–2024 гг., кроме того, были использованы данные медицинских информационных систем.

*Критериями включения* являлись: возраст старше 18 лет и верифицированный диагноз ССД. До 2014 г. диагноз устанавливался в соответствии с классификационными критериями прогрессирующего системного склероза ACR 1980 г., позднее использовались современные критерии ACR/EULAR 2013 г.

*Критерии исключения:* дебют заболевания до 18 лет; наличие перекрестных синдромов; диагноз вероятной ССД; случаи, когда диагноз был пересмотрен в динамике.

В исследование включали пациентов, у которых диагноз был динамически отслежен после выписки из стационара на протяжении как минимум одной повторной госпитализации в ревматологическое отделение либо одного посещения врача-ревматолога амбулаторно.

База данных содержит материалы обследования 129 пациентов, среди которых 112 женщин и 17 мужчин. Всем больным был проведен комплекс исследований со сбором жалоб и анамнеза заболевания, лабораторно-инструментальное обследование. Выполняли общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, определение иммунологических маркеров ССД, включая антинуклеарный фактор (АНФ) на Hep2-клетках методом иммунофлюоресценции, спектр антиядерных антител методом иммуноблотинга.

Для выявления гипотонии пищевода проводилась рентгенография с бариевой взвесью. Верификация легочной патологии, в частности интерстициального поражения легких (ИПЛ), осуществлялась с помощью компьютерной томографии (КТ), с 2011 г. используется мультиспиральная КТ, с 2016 г. – КТ высокого разрешения (ВР). Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) применялись спирография и бодиплетизмография.

Состояние сердца и систолическое давление в легочной артерии (ЛА) оценивались с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ). Размеры ЛА определялись по данным КТ органов грудной клетки (ОГК) как косвенный дополнительный признак. Катетеризация правых отделов сердца осуществлялась по показаниям у отдельных пациентов. При подозрении на кардиофиброз результаты электрокардиографии (ЭКГ) и ЭхоКГ дополнялись однофотонной эмиссионной КТ с 99м Тс-технетрилом. Для выявления плеврального выпота использовались КТ ОГК и УЗИ плевральных полостей.

Изменения опорно-двигательного аппарата (артрит, остеолиз) оценивались по данным рентгенографии кистей и стоп.

Ввиду отсутствия возможности проведения капилляроскопии данный метод диагностики не применяется.

База данных сформирована в программе Microsoft Excel. Дифференциация лимитированной и диффузной ССД проводилась на основании площади поражения кожных покровов, объема и характера вовлечения в процесс органов и систем, профиля аутоантител, а также скорости прогрессирования заболевания [11].

*Статистическая обработка данных* осуществлялась в программе Statistica 10. При сравнении качественных признаков использовали критерий Пирсона, при сопоставлении количественных признаков – тест Манна–Уитни. Первичная заболеваемость рассчитывалась на основании количества впервые выявленных пациентов на среднегодовую численность жителей ТО каждого года исследования [12]. За распространенность принималось отношение числа больных ССД к среднегодовой численности населения, расчет проводился на 100 тыс. населения. Летальность рассчитывалась как отношение количества пациентов, умерших в результате ССД, к количеству живых пациентов с ССД в этом году [13].

**Результаты.** Анализ первичной заболеваемости в ТО за 2004–2024 гг. продемонстрировал рост данного показателя (рис. 1). Его минимальное значение (0,10 на 100 тыс. населения) зафиксировано в 2004 г., а максимальное (1,04 на 100 тыс. населения) – в 2022 г. Тенденция к росту наблюдается и для распространенности ССД (рис. 2), которая в 2004 г. находилась на уровне 2,02, в 2024 г. – уже 13,99 на 100 тыс. населения.

Оценивая гендерные различия заболеваемости ССД, следует отметить преобладание женщин в соотношении 6,7:1. Совокупные показатели распространенности и заболеваемости у женщин были почти в 5 раз выше, чем у мужчин: распространенность – 28 против 6,1 на 100 тыс. населения; заболеваемость – 2,3 против 0,5 на 100 тыс. населения. Подавляющее большинство заболевших (98,5%) являлись представителями европеоидной расы.




**Рис. 1.** *Динамика первичной заболеваемости ССД в ТО за 2004–2024 гг., на 100 тыс. населения*
**Fig. 1.** *Changes in the incidence of SSc in the Tomsk Region from 2004 to 2024, per 100,000 population*

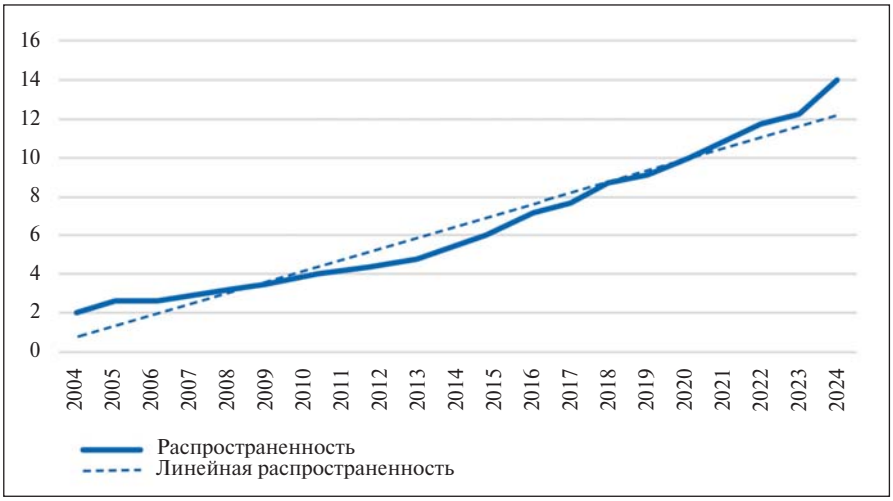



**Рис. 2.** *Динамика распространенности ССД в ТО за 2004–2024 гг., на 100 тыс. населения*
**Fig. 2.** *Changes in the prevalence of SSc in the Tomsk Region from 2004 to 2024, per 100,000 population*

Возраст дебюта заболевания колебался от 20 до 80 лет, средний возраст – 50,9, медиана – 51 [42; 60] год. Средний возраст установления диагноза у женщин составлял 50,18 года, тогда как у мужчин он был несколько выше – 55,28 года. Обращает на себя внимание, что возраст дебюта статистически значимо не различался у лиц с лимитированной и диффузной формами ССД.

Все пациенты направлялись на консультацию к ревматологу врачами различных специальностей, преимущественно терапевтами, после чего пациентов госпитализировали в ревматологические отделения для дообследования. Период, прошедший от появления первых признаков заболевания до установления диагноза, для диффузной формы ССД составил в среднем 8 мес, для лимитированной – 3,2 года. У 7 пациентов диагностирована вероятная ССД, поскольку имелись начальные клинические признаки ССД, но не было достаточно данных, соответствующих классификационным критериям ACR/EULAR 2013 г., при этом основными проявлениями были синдром Рейно (100%), повышение уровня АНФ (100%), эзофагопатия (85,7%). В 5 (3,9%) случаях диагноз установлен после верификации ИПЛ.

За период исследования умерли 32 пациента, что составляет 24,81% всех диагностированных случаев ССД, средняя продолжительность жизни после установления диагноза составила 86,8 мес (7,2 года). У 22 (68,8%) пациентов имеются данные о причине смерти, у 11 (34,4%) из них смерть наступила из-за дыхательной недостаточности в рамках ИПЛ, у 6 – из-за сердечно-сосудистых катастроф, таких как инфаркт миокарда, инсульт, у 4 отмечалась полиорганная недостаточность, у 1 – декомпенсированный цирроз печени. Таким образом, поражение легких было наиболее частой причиной смерти при ССД, «вытеснив» почечный криз как ведущую причину летальности.

Смертность от ССД в ТО за изучаемый период имеет разнонаправленную динамику. С 2015 по 2020 г. отмечался ее рост, который в 2021–2022 гг. сменился снижением

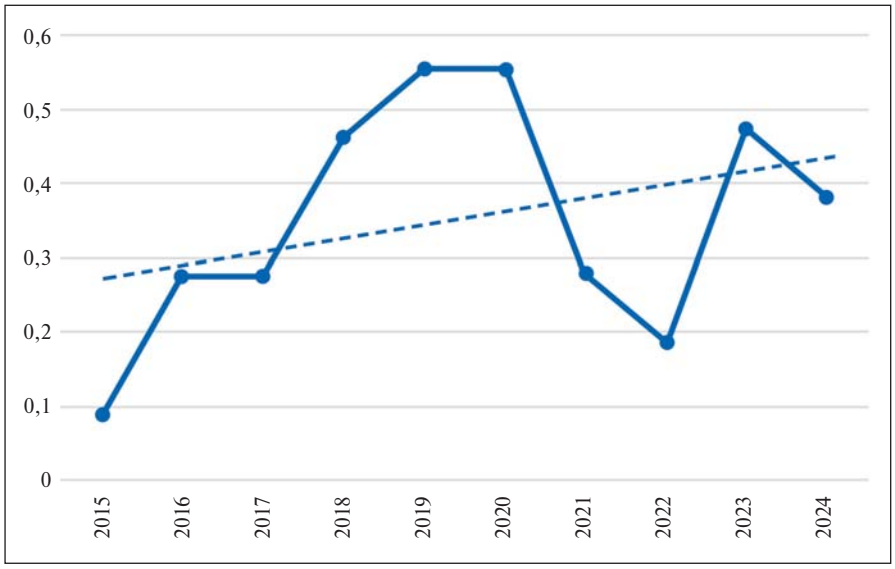



**Рис. 3.** *Смертность пациентов ССД за 2015–2024 гг., на 100 тыс. населения*
**Fig. 3.** *Mortality among patients with SSc from 2015 to 2024, per 100,000 population*

(рис. 3). Однако расчетный линейный тренд за весь период (2015–2024 гг.) свидетельствует о постепенном увеличении смертности.

За исследуемый промежуток времени выявлено 48 (37,21%) пациентов с диффузной формой ССД, 80 с лимитированной (62,02%), 1 (0,76%) со склеродермией без склеродермы. Структура процентного соотношения клинических проявлений диффузной и лимитированной форм существенно не различается (рис. 4). Так, при диффузной форме наиболее распространенными симптомами являются: синдром Рейно (97,7%), склеродактилия (90,7%), поражение пищевода (83,7%). Обращает на себя внимание высокая частота ИПЛ (58,1%). При лимитированной форме также наиболее распространенными клиническими проявлениями были синдром Рейно, (94%), склеродактилия (77,6%), поражение пищевода (68,7%). Только у 1 (<0,7%) пациента диагностирована склеродермическая почка, развитие которой было связано с недостаточной приверженностью лечению.

Проведенный анализ показал наличие специфических антител в 55,8% случаев, причем за последние 10 лет частота их выявления увеличилась до 64,3%. Антитела к Scl-70 (анти-Scl-70) характерны преимущественно для диффузной формы заболевания и встречаются в этой группе у 43,2% пациентов, тогда как антицентромерные антитела (АЦА) более специфичны для лимитированной формы ССД и выявляются у 46,3% таких пациентов. Низкая частота обнаружения специфических антител, вероятно, связана с несовершенством лабораторных методик в первые годы изученного периода.

У пациентов с диффузной формой значимо чаще регистрировались такие проявления, как ИПЛ (p=0,03), артрит (p=0,028). По частоте других признаков группы значимо не различались.

**Обсуждение.** В последние 30 лет отмечается рост первичной заболеваемости ССД в разных странах [6, 7, 14, 15], результаты нашего исследования подтверждают эту тенденцию. Как показывают данные метаанализа M. Bairkdar и соавт. [5], рост числа больных ССД связан не с реальным увеличением заболеваемости, а с улучшением диагностики. Однако другие авторы указывают на истинный рост заболеваемости, обусловленный изменением образа жизни, питанием, стрессовыми факторами, загрязнением окружающей среды [16].

При сравнении первичной заболеваемости и распространенности с общемировыми показателями отмечается, что эти показатели в ТО ниже. Так, в Южной Австралии распространенность ССД составляет 21,4 на 100 тыс. [3], в Италии (Тоскана) – 22 на 100 тыс. [6], в Канаде – 28,96 на 100 тыс. [7], на юге Швеции – 30,5 на 100 тыс. [14]. Такое расхождение может объясняться различиями в адаптации новых диагностических стандартов в отечественной практике, а также в доступности специализированной помощи.

Средний возраст установления диагноза ССД, по данным литературы, колеблется от 50,2 до 59,8 года [6]. В ТО дебют заболевания приходится на более молодой возраст (50,9 года), чем в Канаде (58 лет) [7] и Дании (57 лет) [15].

Соотношение женщин и мужчин в нашем исследовании аналогично показателям в других странах – от 3:1 до 8:1 [17]. По данным литературы, хотя мужчины менее склонны к развитию ССД, у них наблюдаются более тяжелое течение заболевания и более высокий уровень преждевременной смертности, чем у женщин [18, 19]. Также стоит отметить, что неоднозначно оценивается возраст установления диагноза ССД у мужчин и женщин. В частности, итальянские исследователи не обнаружили гендерных особенностей [6], в то время как греческие авторы [2] выявили, что средний возраст начала заболевания у женщин был ниже, чем у мужчин (49,2±15,7 года против 58,9±13,5 года соответственно). Это согласуется с результатами нашей работы. По-видимому, данная тенденция обусловлена склонностью женщин уделять большее внимание своему здоровью, что показано для некоторых других заболеваний [20].

В ТО преобладает лимитированная форма ССД, однако частота диффузной формы (36,43%) выше, чем в некоторых зарубежных исследованиях. Так, доля пациентов с диффузной формой в Южной Австралии составляет около 22% [3], в Швеции – 20% [14]. У больных ССД, наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) в 2012–2015 гг. (n=300), чаще встречалась лимитированная форма – 55,3%, диффузная форма выявлена в 37,4% случаев, перекрестная (overlap-синдром) – в 5,9% [21]. Разница в показателях может объясняться недостаточной диагностикой лимитированной формы ССД в нашем регионе.

Клинические проявления диффузной и лимитированной форм ССД у больных в ТО были сопоставимы с таковыми у пациентов НИИР им. В.А. Насоновой [22, 23]. Однако нами отмечена несколько бо́льшая частота артрита и коллагенозной эзофагопатии, а также низкая встречаемость острой склеродермической почки, что может быть связано с ограниченным назначением системных глюкокортикоидов.

Следует обратить внимание на высокую частоту ИПЛ в томской популяции больных ССД. Полученные нами показатели совпадают с результатами международного исследования, основанного на данных регистра EUSTAR (2022–2023 гг.). Россия в этом анализе отнесена к кластеру «Восточная Европа, Россия и страны Балтии», для которого характерна высокая распространенность ИПЛ при ССД – 67,5% [24], в то время как среднемировой показатель составляет 50,2%, а минимальный зарегистрирован в Западной Европе – 44,0%. Отечественные исследователи так же указывают, что ИПЛ при ССД встречается часто (более чем у 80% больных) и значительно ухудшает прогноз заболевания [25, 26]. Отрицательное влияние ИПЛ на исход ССД подтверждено и в нашей работе: из 32 умерших за период наблюдения у 11 (34,4%) смерть наступила вследствие поражения легких (дыхательная недостаточность на фоне ИПЛ).

Вопрос о причинах высокой частоты ИПЛ при ССД в России и в ТО в частности активно обсуждается в медицинском сообществе. Одной из возможных причин может являться особенность течения ССД в нашем регионе. Кроме того, распространенность ССД с ИПЛ в ТО может быть связана с улучшением диагностики ИПЛ благодаря широкому внедрению КТВР ОГК, а также настороженности врачей в отношении ранней диагностики ИПЛ у таких пациентов.

В ТО продолжительность жизни больных после установления диагноза оказалась несколько выше, чем в Латинской Америке [17], но ниже, чем во Франции [27]. Особого внимания требует анализ смертности за изучаемый период. Поскольку этот показатель оценивался в переходный период изучения ССД, когда менялись критерии диагностики, с 2015 по 2020 г. отмечается его рост. Причем пик смертности пришелся на 2020 г., что объясняется пандемией коронавирусной инфекции. В то же время в 2021– 2022 гг. зафиксировано снижение смертности, что совпадает с более широким внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и соответствует общемировой тенденции [27, 28], а также свидетельствует о важности применения ГИБП при ССД.

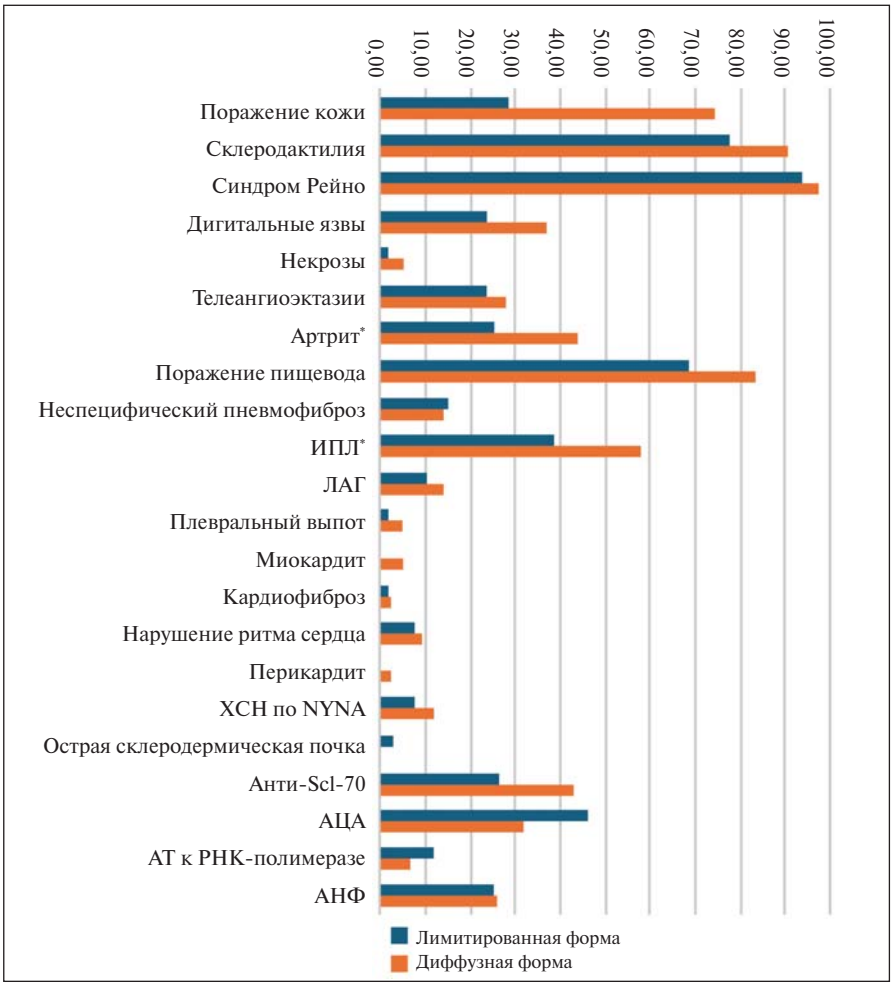



**Рис. 4.** *Частота клинических проявлений у пациентов с лимитированной и диффузной формами ССД, %. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; АТ – антитела. * – статистически значимые различия между пациентами с диффузной и лимитированной формой ССД*

**Fig. 4.** *Frequency of clinical manifestations in patients with limited and diffuse SSc, %. PAH – pulmonary arterial hypertension; CHF – chronic heart failure; NYHA – New York Heart Association; Ab – antibodies. * – statistically significant differences between patients with diffuse and limited SSc*

**Заключение.** По данным ретроспективного исследования, в 2004–2024 гг. отмечается рост первичной заболеваемости ССД и ее распространенности на территории ТО, что может быть связано как с истинным увеличением числа случаев, так и с улучшением диагностики. Заболевание чаще встречается у женщин среднего возраста. Отличие томской популяции больных ССД – высокая частота диффузной формы и высокая частота ИПЛ. Данный факт требует особого внимания к скринингу, диагностике легочной патологии и диктует необходимость проведения КТВР ОГК всем больным с впервые установленным диагнозом ССД. Учитывая высокие показатели смертности, необходимо активное назначение данной категории больных современных видов лечения (ГИБП, ЛАГ-специфичная терапия, антифиброзная терапия). Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что врачи первичного звена должны проявлять большую настороженность в отношении данного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of Systemic Sclerosis: Recent Insights of Molecular and Cellular Mechanismsand Therapeutic Opportunities. *J. Scleroderma Relat Disord*. 2017 Jul;2(3):137-152. doi: 10.5301/jsrd.500.
2. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Apr;34(5):714-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2004.09.001.
3. Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY, et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Intern Med J*. 2006 Aug; 36(8):489-97. doi: 10.1111/j.1445-5994.2006.01125.x.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis. An American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
5. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jul 1;60(7):3121-3133. doi: 10.1093/rheumatology/keab190.
6. Coi A, Barsotti S, Santoro M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis: a multi-database population-based study in Tuscany (Italy). *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Feb 17;16(1):90. doi: 10.1186/s13023-021-01733-4.
7. Muntyanu A, Aw K, Kaouache M, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in Quebec, Canada: a population-based study. *Lancet Reg Health Am*. 2024 Jun 8:35:100790. doi: 10.1016/j.lana.2024.100790.
8. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug;37(8):2103-2111. doi: 10.1007/s10067-018-4182-3.
9. Севостьянов ВК, Лотоцкая ПС, Балашов СЛ и др. Клинико-эпидемиологический анализ юношеской системной склеродермии по данным московского регистра детей с ревматическими заболеваниями. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2022;(5-6):49-58.
Sevost'yanov VK, Lototskaya PS, Balashov SL, et al. Clinical and epidemiological analysis of juvenile systemic scleroderma based on data from the Moscow registry of children with rheumatic diseases. *Problemy standartizatsii v zdravookhranenii*. 2022;(5-6):49-58. (In Russ.).
10. Davies TC. The position of geochemical variables as causal co-factors of diseases of unknown aetiology. *SN Appl Sci*. 2022;4(8):236. doi: 10.1007/s42452-022-05113-w.
11. Шаяхметова РУ. Ананьева ЛП, Старовойтова МН и др. Сравнительная характеристика основных фенотипов системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):48-54.
Shayakhmetova RU. Anan'eva LP, Starovoitova MN, et al. Comparative characteristics of the main phenotypes of systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):48-54. (In Russ.).
12. https://rosstat.gov.ru/search?q=%D1%87%D0%B8%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%8C+%D0%BD%D0%B0%D1%81%D0%B5%D0%BB%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F+%D1%82%D0%BE%D0%BC%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9+%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8&date_from=&content=on&date_to=&search_by=all&sort=relevance
13. Лисицын ЮП, Улумбекова ГЭ. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 544 с.
Lisitsyn YuP, Ulumbekova GE. Public Health and Healthcare: a textbook. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 544 p.
14. Andreasson K, Saxne T, Bergknut C, et al. Prevalence and incidence of systemic sclerosis in southern Sweden: population-based data with case ascertainment using the 1980 ARA criteria and the proposed ACR-EULAR classification criteria. *Ann Rheum Dis*. 2014 Oct; 73(10):1788-92. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203618.
15. Butt SA, Jeppesen JL, Fuchs C, et al. Trends in incidence, mortality, and causes of death associated with systemic sclerosis in Denmark between 1995 and 2015: a nationwide cohort study. *BMC Rheumatol*. 2018 Dec 7:2:36. doi: 10.1186/s41927-018-0043-6.
16. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023 Feb:80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266.
17. Kowalska-Kepczynska A. Systemic Scleroderma-Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *J Clin Med*. 2022 Apr 20;11(9):2299. doi: 10.3390/jcm11092299.
18. Hughes M, Pauling J, Armstrong-James L, et al. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020 Apr;19(4): 102494. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102494.
19. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch Dermatol Res*. 1991;283(6): 366-71. doi: 10.1007/BF00371817.
20. Троян ВВ. Возрастная динамика отношения к здоровью у мужчин и женщин. Вестник магистратуры. 2023;(3-2):33-37.
Troyan VV. Age related dynamics in attitudes towards health among men and women. *Vestnik magistratury*. 2023;(3-2):33-37. (In Russ.).
21. Старовойтова МН, Десинова ОВ, Конева ОА и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):418-423.
Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Autoantibody profile in systemic scleroderma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(4):418-423. (In Russ.).
22. Ананьева ЛП, Старовойтова МН, Шабанова СШ. Основные итоги кооперации между ФГБНУ НИИРим. В.А. Насоновой и научными центрами стран Европы в рамках EUSTAR (EULAR Scleroderma Trail and Researchgroup) по проблеме «Системная склеродермия». Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):682-688.
Ananyeva LP, Starovoitova MN, Shabanova SSh. The main results of cooperation between the v.a. nasonova research institute of rheumatology and research centers of europe within the eustar (eular scleroderma trials and research group) in systemic sclerosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):682-688. (In Russ.).
23. Ананьева ЛП, Конева ОА, Десинова ОВ и др. Влияние ритуксимаба на проявления активности и легочную функцию у больных системной склеродермией: оценка после года наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):265-273.
Ananyeva LP, Koneva OA, Desinova OV, et al. Effect of rituximab on the manifestations of activity and pulmonary function in patients with systemic sclerosis: one-year follow-up evaluation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(3):265-273. (In Russ.).
24. Lescoat A, Huscher D, Schoof N, et al; EUSTAR collaborators. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database: analysis by region. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Jun 1;62(6): 2178-2188. doi: 10.1093/rheumatology/keac576.
25. Ананьева ЛП, Тюрин ИЕ, Конева ОА и др. Интерстициальные заболевания легких при системном прогрессирующем склерозе (системной склеродермии). Современная ревматология. 2021;15(1S):1-62.
Anan'eva LP, Tyurin IE, Koneva OA, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis (systemic scleroderma). *Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1S):1-62. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-1S-1-62.
26. Ананьева ЛП. Диагностика и лечение интерстициального поражения легких при системной склеродермии. Современная

ревматология. 2018;12(2):12-21.
Anan'eva LP. Diagnosis and treatment of interstitial lung disease in scleroderma systematica. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):12-21. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-12-21

27. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2019 Apr 3;21(1):86. doi: 10.1186/s13075-019-1867-1.

28. Poudel DR, Derk CT. Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature. *Curr Opin Rheumatol.* 2018 Nov;30(6):588-593. doi: 10.1097/BOR.0000000000000551.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.04.2026/23.07.2026/27.07.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflictof Interest Statement**

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

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

Шипхинеева А.Ю. https://orcid.org/0000-0002-7538-4948
Денисова О.А. https://orcid.org/0000-0003-1652-9622
Елисеева Л.В. https://orcid.org/0000-0001-9089-3321
Погонченкова Д.А. https://orcid.org/0000-0002-5903-3662
Чернявская Г.М. https://orcid.org/0000-0003-0105-2307

BY 4.0



# Gut Microbiome as a Predictive Biomarker for DMARD and Biologic Therapy Response in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review

**Abdullah Salim Al-Karawi[1], Ali Saad Al-Budairi[2], Ali M. Atoom[3]**

*[1]Mustansiriyah University, Department of Microbiology, College of Science, Baghdad, Iraq; [2]Wasit University, Department of Science, Kut, Iraq; [3]Al-Ahliyya Amman University, Faculty of Allied Medical Sciences, Jordan*
*[1]Palastine St., Baghdad, Iraq, 14022; [2]Kut, Wasit Governorate, 52001, Iraq; [3]Al-Salt Road, Amman-Jordan, 19328*

***Background***. *Rheumatoid arthritis is an immune-mediated disease that attacks about 0.5–1.0% of the world population (17.6 million individuals based on the 2019 Global Burden of Disease study data). Although several biologic disease modifying drugs (DMARDs) are available, almost every third to half of patients do not respond to such therapy with sufficient efficacy. Moreover, clinical judgment is still of great importance in treatment choices as there are still no valid biomarkers to help in the therapy. The recent evidence allows to consider intestinal microbiome as one of the main immunoregulatory systems that may shape inflammatory processes and response patterns to drugs, and as such functions as a potentially promising predictive tool of therapeutic outcomes.*

***Aim***. *The goal of this review is to determine the correlation between the initial gut microbiota composition and responses to conventional and biologic DMARDs in RA patients with no history of treatment and discuss biological mechanisms and methodological issues that restrict clinical practice.*

***Methods***. *An exhaustive bibliographic search was performed across four major databases PubMed, Scopus, Web of Science, and the Cochrane Library covering the period from January 2015 through April 2025. The search strategy employed the following keyword combinations: ("gut microbiome" OR "gut microbiota" OR "intestinal microbiota") AND ("rheumatoid arthritis") AND ("treatment response" OR "biologic therapy" OR "predictive biomarker" OR "DMARD"). Following initial screening of titles and abstracts and subsequent full-text eligibility review, a total of 55 articles met the predefined inclusion criteria. Articles were excluded if they: (1) were animal studies only with no human data, (2) did not assess pretreatment microbiome composition or DMARD/biologic treatment outcomes, (3) were conference abstracts, editorials, or case reports, or (4) were published in languages other than English.*

***Key Findings.*** *Substantiated data confirm that higher relative abundance of butyrate-generating bacterial taxa notably Subdoligranulum (AUC=0.669) and Fusicatenibacter (AUC=0.665) at the time of pre-treatment stool collection is linked to favorable conventional synthetic DMARD outcomes at the six-month mark. Composite intestinal microbiome-based models attained an AUC of 0.65 in external validation cohorts, surpassing the performance of models relying solely on clinical parameters (estimated AUC ~0.61). Overrepresentation of Prevotella copri was recorded in 75% of newly diagnosed RA individuals compared with 21.4% of healthy subjects ($p<0.001$). Furthermore, Shannon alpha-diversity was markedly lower in RA cohorts relative to healthy controls, with a standardized mean difference of -0.61 (95% confidence interval: -0.89 to -0.33).*

***Conclusion.*** *The microbial composition of the gut prior to initiating therapy carries therapeutically relevant prognostic information regarding subsequent DMARD and biologic treatment outcomes in RA. Nevertheless, broad-scale multicenter prospective confirmation and harmonization of research protocols remain pressing requirements before microbiome-informed therapeutic decision-making can be incorporated into routine rheumatological care.*

***Keywords:*** *Gut microbiome; Rheumatoid arthritis; DMARD; Biologic therapy; Predictive biomarker; Pharmacomicrobiomics.*
***Contact:*** *Abdullah Salim Al-Karawi;* ***Abdullah.S.Shaker@uomustansiriyah.edu.iq***
***For citation:*** *Abdullah Salim Al-Karawi, Ali Saad Al-Budairi, Ali M Atoom. Gut Microbiome as a Predictive Biomarker for DMARD and Biologic Therapy Response in Rheumatoid Arthritis: A Narrative Review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):108–116 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-108-116*

**Key-Point**

1. The gut microbiome shows measurable predictive value for DMARD and biologic therapy response in rheumatoid arthritis (RA) patients.
2. Composite microbiome models (AUC=0.65) outperform standard clinical biomarker models in external validation.
3. Pharmacomicrobiomic mechanisms, including direct microbial catabolism of methotrexate, link baseline microbiome composition to drug bioavailability.
4. Standardization of sequencing methods and prospective cohort studies are required before clinical implementation.

## 1. Introduction

One of the most widespread and debilitating types of autoimmune diseases is RA which is accompanied by persistent inflammation of the synovial membrane, progressive joint destruction, and various extra-articular manifestations. According to 2019 Global Burden of Disease study data the burden of RA is about 17.6 million people worldwide and is 13.5 per 100,000 person-years with a female-to-male ratio of 2–3:1 [1, 2]. In addition to the clinical burden, RA is associated with significant impact on socioeconomic status, such as diminished workforce, chronic disability, and heightened healthcare activity [3]. The introduction of biologic DMARD has drastically changed the treatment of RA.

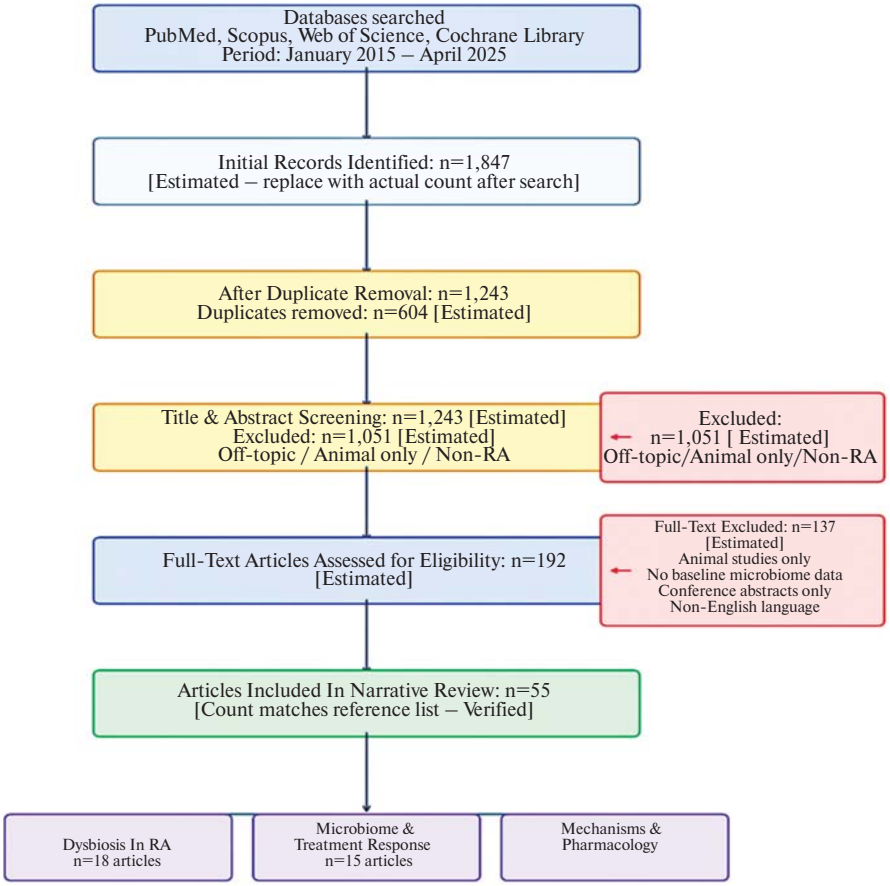



**Fig. 1.** *Literature search flowchart*

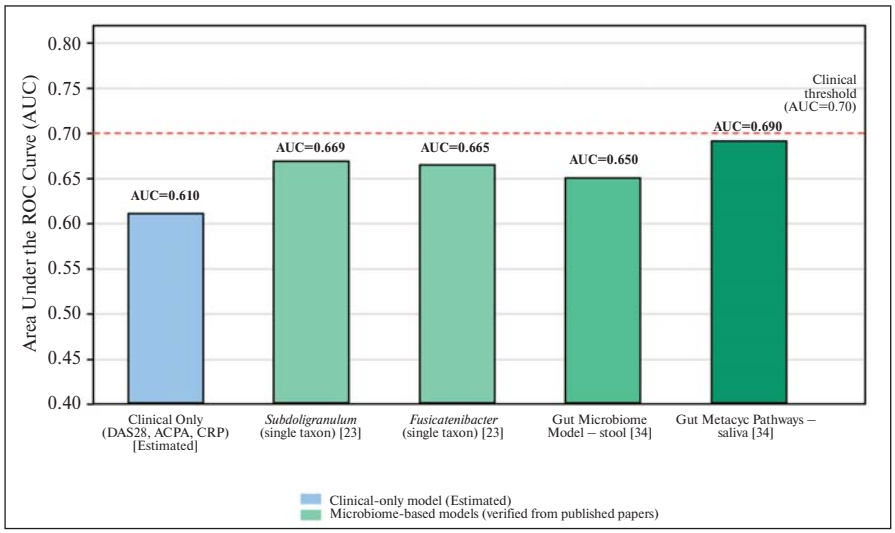



**Fig. 2.** *Predictive accuracy of microbiome vs. clinical models*

Tumor necrosis factor α (TNF-α), interleukin (IL)-6 and T-cell co-stimulation inhibitors, as well as anti-B-cell therapies have been shown to be superior to traditional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in induction of remission and structural damage control [4, 5]. Nevertheless, an ACR20 response does not occur in around 30–40% of patients receiving biologic therapy at 12 weeks (primary non-response), and a proportion of responders (10–20%) loses response every year [6, 7]. This treatment failure adds up to prolonged inflammation, faster joint deterioration and determines the high level of switching different treatments, adding both clinical and economic costs.

Traditional biomarkers like rheumatoid factor (RF), anti-citrullinated protein autoantibody (ACPA), C-reactive protein (CRP) exhibit poor predictive opportunities of treatment response, and most of the models produce an AUC less than 0.65 [8]. This shortcoming demonstrates the necessity to consider other biological systems, and the gut microbiome seems to be a promising source of predictive biomarkers.

The microbiome of the human intestine, which carries a total of about 1013 microbial cells and encodes an estimated 33 million microbial genes that are not redundant, has extensive regulatory impacts on the development and functionality of Foxp3-expressing regulatory T cells (Tregs), pro-inflammatory Th17 lymphocytes, and various populations of innate immune effectors; disturbance in this ecological balance, a state known as dysbiosis is a common occurrence in RA cohort of patients and has been shown to predate the appearance of actual clinical manifestations [9–13]. It is against this that the current narrative review critically reviews the evidence of the connection between pre-treatment gut microbial profiles and the outcome of DMARD and biologic therapy in RA, tracks the mechanisms of action underpinning these relationships, and navigates the methodology landscape that needs to be surmounted before such results can be meaningfully framed into the clinic. The literature search and screening process is illustrated in Fig. 1.

## 2. Biologic Therapies in RA: Efficacy and the predictive Gap

Five targeted DMARD (tDMARD) classes with different mechanisms of action are currently approved for RA management. Four classes are represented by biologic DMARDs (bDMARDs). Among them there are TNFα inhibitors (etanercept, adalimumab, infliximab, certolizumab pegol, golimumab) which remain the most widely prescribed first-line biologics, with pooled ACR20 response rates of 58–65% at 24 weeks in biologic-naive patients across pivotal Phase III trials [4]. IL-6 pathway inhibitors (tocilizumab, sarilumab) achieve comparable or superior efficacy, with particular benefits in seronegative disease and those with prominent systemic features [14]. Co-stimulation blockade (abatacept) and B-cell depletion (rituximab) are also available. JAK inhibitors (tofacitinib,

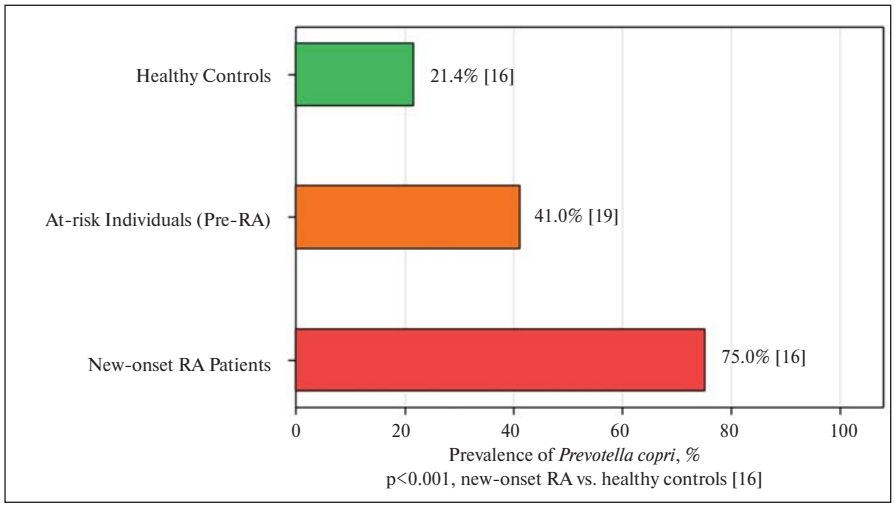



**Fig. 3.** *Prevotella copri prevalence across clinical groups*

baricitinib, upadacitinib classified as targeted synthetic DMARDs, tsDMARDs) complete the current therapeutic landscape.

Despite this diversity, primary non-response affects 30–40% of patients initiating first-line bDMARD therapy, and secondary non-response an additional 10–20% annually [15]. The sequential treatment-switching paradigm resulting from this unpredictability is both clinically suboptimal and economically burdensome. The available serology predictors and clinical predictors exhibit an AUC of less than 0.65 when predicting single responses – less than the minimum actionable value of AUC of 0.70 proposed by the author [8]. New microbiome-based biomarkers can fill this important gap (Fig. 2).

## 3. Gut Microbiome Dysbiosis in Rheumatoid Arthritis

### *3.1. Compositional Alterations*

An expected microbial characteristic of RA is an augmented amount of *Prevotella copri*, a compulsory anaerobic gram-negative bacterium of the *Bacteroidetes phylum*. It was found in 75% of newly-diagnosed RA patients and 21.4% of healthy controls ($p<0.001$), and later confirmed in several geographic populations [16]. Higher levels of *P. copri* have been linked with increased levels of ACPA titers, disease activity (DAS28) and levels of IL-17. It has higher prevalence in individuals with RA risk factors before the onset of clinical manifestations implying that it has a role in initiating the disease (Fig. 3) [17–19].

In parallel with this increase in pathobionts, the RA gut microbiome is at the same time characterized by the loss of various health-related commensals. *Faecalibacterium prausnitzii*, the greatest butyrate-producing bacterium of normal human colon, typically representing 5–10% of the total fecal microbial biomass, is primarily underrepresented in the RA patient fecal samples in the studies of independent cohorts [20, 21]. In a similar fashion, the relative abundance of *Bifidobacterium variants* is significantly reduced, and the extent of depletion displays an inverse correlation with DAS28-CRP composite scores [22]. Members of the *Lachnospiraceae* family, such as *Subdoligranulum*, *Fusicatenibacter*, and *Roseburia hominis*, have their numbers reduced, which causes less production of short-chain fatty acids (SCFA) and induction failure of Foxp3+ regulatory T cells [23, 24]. The key microbial alterations observed in RA compared to healthy controls are summarized in Table 1.

### *3.2. Diversity Indices and Disease Activity*

Alpha-diversity indices (microbial richness and evenness) are always lower in RA patients than in healthy people. The data produced by a meta-analysis report a standardized mean difference of -0.61 (95% CI: -0.89 -0.33) of the Shannon system, which is a strong and reproducible decrease [27]. Diversity is negatively correlated with disease activity, with the minimum observed in patients with high disease activity (DAS28 >5.1) [28]. Subgroup estimates differ, however, with sequencing methods and methods of analysis [29] (Fig. 4).

### *3.3. The Gut-Joint Axis: Mechanistic Framework*

Gut dysbiosis triggers, via three convergent and mechanistically distinct pathways, synovial inflammation. First, disturbance in the intestinal barrier – as evidenced by increased serum zonulin, fatty acid-binding proteins 2 (FABP2) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) allows translocation of intestinal microbial products such as lipopolysaccharides (LPS) by gram-negative microbes into the systemic circulation [30]. Activation of Toll-like receptor 4 (TLR4) on synovial macrophages and dendritic cells by LPS elicits the production of TNFα, IL-1β, IL-6, and IL-17 – the main targets of the present bDMARDs [30, 31].

Second, a decrease in SCFA butyrate, propionate, and acetate caused by loss of butyrate-producing taxa (*F. prausnitzii*, *Roseburia*, *Lachnospiraceae*) disrupts Treg differentiation by causing reduced histone deacetylase inhibition and decreased Foxp3 acetylation. This establishes an immunological environment which is conducive to Th17 proliferation – the prototypical pathological T-cell phenotype of active RA [32]. Third, molecular mimicry amid sequences of *P. copri* proteins and citrullinated self-antigens recognized by ACPA can directly induce or sustain synovial autoimmunity by immune cross-reactivity and citrullinating mediated by bacterial peptylarginine deiminase (PAD) enzymes [33] (Fig.5).

## 4. Baseline Gut Microbiome as Predictor of Treatment Response

### *4.1. Key Clinical Studies – Verified Evidence*

Danckert N.P. et al. [34] conducted the largest microbiome-DMARD response investigation to date the IMRABIOME study enrolling 144 DMARD-naive early-onset RA patients across 12 UK rheumatology centres with shotgun whole-metagenome sequencing (WMS) of fecal and saliva samples at baseline, 6 weeks, and 12 weeks. Baseline gut microbiota composition was associated with minimum clinically important improvement (MCII) at 6 weeks, with a sparse partial least squares discriminant analysis (sPLS-DA) gut microbiome model achieving AUC=0.65 in the independent validation cohort. Thirteen taxa declined specifically in clinical responders at 6 weeks, seven of which were *Prevotella species*. Partial microbiome restoration toward a eubiotic state was observed in responders but not in non-responders consistent with the hypothesis that DMARD response and microbiome normalization are bidirectionally linked.

Koh J.H. et al. [23] investigated baseline gut microbiome as predictor of second-line csDMARD response in a prospective Korean cohort (n=94 RA patients, 30 healthy controls; 16S rRNA V3-V4 amplicon sequencing; QIIME2). Responders were defined

**Table 1. Key Gut Microbial Alterations in RA versus Healthy Controls**

| Taxon | Direction in RA | Functional Role | Key Finding | Reference |
|---|---|---|---|---|
| *Prevotella copri* | ↑ Increased | Pathobiont; PAD enzyme; IL-17 induction | Prevalence 75% new-onset RA vs. 21.4%HC (p<0.001) | Scher J.U. et al., 2013 [16] |
| *Faecalibacterium prausnitzii* | ↓ Decreased | Principal butyrate producer; anti-inflammatory | Consistently reduced; inversely correlated with disease activity | Sokol H. et al., 2008 [20] |
| *Bifidobacterium spp.* | ↓ Decreased | SCFA production; mucosal immunity | Inversely correlated with DAS28-CRP (r=-0.42, p<0.01) | Wang Q. et al., 2022 [22] |
| *Subdoligranulum* | ↓ Decreased | Butyrate producer; *Lachnospiraceae* | AUC=0.669 for predicting csDMARD response | Koh J.H. et al., 2023 [23] |
| *Fusicatenibacter* | ↓ Decreased | Butyrate producer; *Lachnospiraceae* | AUC=0.665 for predicting csDMARD response | Koh J.H. et al., 2023 [23] |
| *Eggerthella lenta* | ↑ Increased | Drug metabolism (cgr gene); immune modulation | Enriched in some RA cohorts; metabolizes immunosuppressive compounds | Haiser H.J. et al., 2013 [25] |
| *Lachnospiraceae (family)* | ↓ Decreased | Butyrate; propionate; Treg expansion | Lower abundance associated with higher DAS28 and poor response | Koh J.H. et al., 2023 [23], Gupta V.K. et al., 2021 [26] |
| Shannon diversity index | ↓ Reduced | Overall ecosystem health metric | SMD -0.61 (95% CI -0.89 to -0.33) RA vs. HC | Wang Q. et al., 2022 [22] |

*SCFA – short-chain fatty acids; DAS28 – Disease Activity Score 28; SMD – standardized mean difference; HC – healthy controls; PAD – peptidylarginine deiminase; csDMARD – conventional synthetic DMARD; AUC – area under the receiver operating characteristic curve; CI – confidence interval.*

as achieving DAS28 ≤3.2 at 6-month follow-up. Among the evaluated microbial genera, *Subdoligranulum* achieved AUC=0.669 (95% CI not reported) and *Fusicatenibacter* achieved AUC=0.665 as individual predictors of treatment response, the highest verified AUC values for single-taxon microbiome predictors in RA as of this review. Both are butyrate-producing members of *Lachnospiraceae*, mechanistically consistent with the SCFA-Treg regulatory axis described above.

Gupta V.K. et al. [26] in a longitudinal study (n=32 RA patients, 64 fecal samples at two time-points; shotgun WMS; Mayo Clinic, USA) identified gut microbial functional pathway enrichment in patients achieving CDAI-MCII. Pathways involved in L-arginine biosynthesis and butyrate metabolism were significantly enriched in clinical improvements, providing functional metabolic depth beyond taxon-level observations.

Artacho A. et al. [35] conducted the first dedicated pharmacomicrobiomic investigation of treatment response in drug-naive new-onset RA, enrolling 26 patients in the main cohort and 21 in an independent validation cohort, with pretreatment shotgun metagenomic sequencing performed within 48 hours of treatment initiation. Machine learning models applied to the metagenomic data identified bacterial orthologs related to purine biosynthesis and methotrexate (MTX) metabolism as key discriminating features between future responders and non-responders. Critically, *ex vivo* incubation experiments confirmed direct microbial catabolism of MTX by gut bacteria from pretreatment samples, with residual MTX levels correlating significantly with the magnitude of subsequent clinical response. These findings establish that gut microbial composition at baseline can not only predict treatment outcomes but may mechanistically influence drug bioavailability through direct pharmacomicrobiomic interactions. The key clinical studies linking baseline microbiome to treatment response are summarized in Table 2.

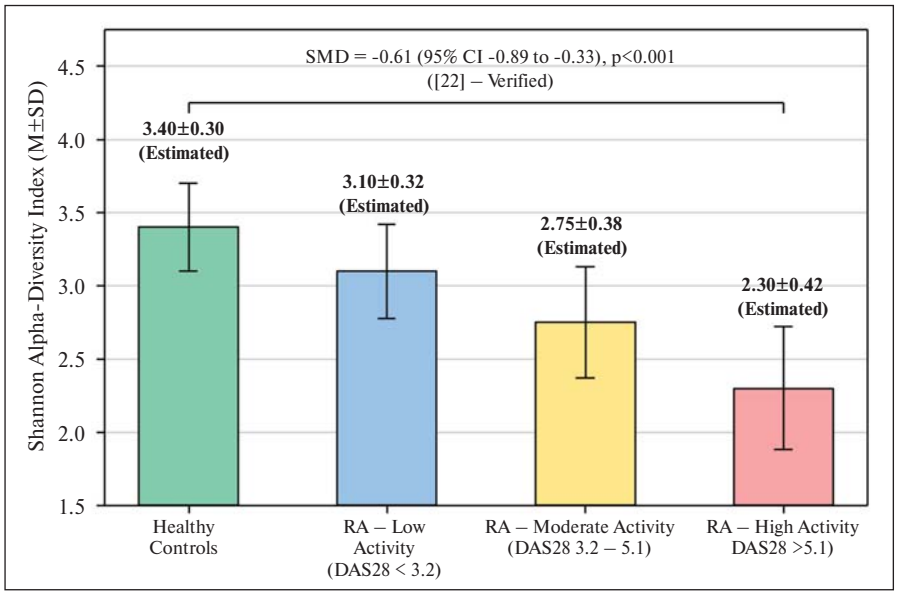



**Fig. 4.** *Shannon alpha-diversity across disease activity groups*

Zhang X. et al. [36] in a seminal Nature Medicine cohort study (n=77;

shotgun WMS; China) demonstrated that both oral and gut microbiomes are significantly perturbed in RA and undergo partial normalization with DMARD therapy, most markedly in patients achieving good or moderate DAS28 improvement (r=-0.38, p=0.004 for microbiome change versus DAS28 change). This study established the foundational principle that baseline microbiome deviation from eubiosis correlates with the magnitude of treatment-associated clinical and microbiological restoration.

### *4.2. Pharmacomicrobiomics: Microbial Modulation of Drug Pharmacodynamics*

Besides immune processes, pharmacomicrobiomics is the ability of gut microbiota to affect biologic therapy pharmacodynamics. The Fc as well as histone deacetylases inhibition through SCFA controls the expression of Fc as well as the Fc7 receptor on natural killer cells and macrophages, which have an impact on antibody-dependent cytotoxicity of lymphocytes against measles in case of rituximab [24, 37]. *Eggerthella lenta* is a gram-positive anaerobe enriched in certain RA populations, which harbor cytochrome-coding gene clusters (cgr), are able to digest immunosuppressive drugs, and may change the therapeutic responses [25]. Bile acid metabolism and tryptophan catabolism are other pathways, and have a role in systemic immune modulation, potentially affecting treatment efficacy [37–39].

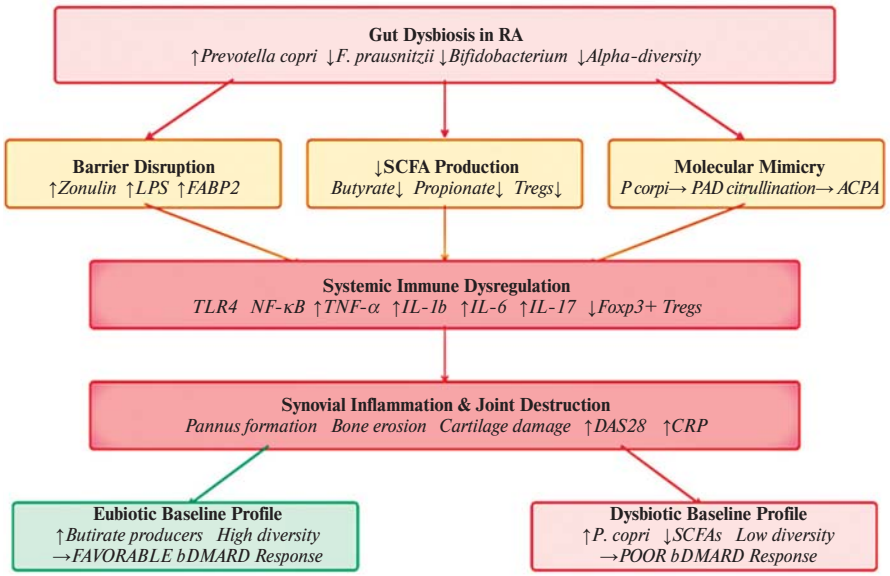
## 5. Methodological Challenges and Source of Heterogeneity

### *5.1. Technical Variability in Microbiome Profiling*

One of the greatest weaknesses of gut microbiome research is insufficient comparability of studies due to methodological inconsistency. The two primary sequencing platforms demonstrate substantial discordance at genus level, with as few as 25.9% of identified genera detected by both platforms simultaneously [40, 41], highlighting the taxonomic resolution gap relevant to biomarker identification. More variability is obtained through differences in target regions (V3V4 vs. V1V3), sequencing depth, DNA extraction and sample handling, conditions, and bioinformatics pipelines (e.g. QIIME2, MetaPhlAn4, Kraken2) [42].

### *5.2. Study Design Limitations*

Much of the research on gut microbiota and DMARD response in RA has been limited by small sample sizes (usually 30–60 participants a group) and retrospective or cross-sectional study designs, which limit their ability to infer causation. Further complicating data integration are heterogeneity in outcome measures (ACR20, ACR50, DAS28, CDAI, MCII). MTX, one of the foundations of RA treatment, has its independent effect on the gut microbiota composition regardless of the level of disease activity, which is a critical confounding factor that remains incompletely tackled [35, 43]. Another case is proton pump inhibitors often prescribed to RA patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs that also influence microbial compositions but have seldom been considered in studies [44].




Mechanistic evidences – Verified sources: [16, 21, 24, 33, 34]

**Fig. 5.** *Gut-joint axis mechanistic pathways*

### *5.3. Ethics and Geographic Underrepresentation*

An overwhelming preponderance of existing RA microbiome studies has been conducted in East Asian populations, with Chinese and Korean cohorts constituting the majority of published data. Populations from the Middle East, sub-Saharan Africa, and South Asia are conspicuously underrepresented in the literature, despite well-documented inter-regional variation in gut microbial ecology attributable to differences in dietary habits, host genetic architecture, environmental exposures, and patterns of antibiotic consumption. This geographic concentration of research activity constrains the external validity of current findings and may introduce systematic ascertainment biases that distort both biomarker discovery and subsequent validation efforts [45, 46]. The major methodological challenges identified in the reviewed literature, along with proposed solutions, are outlined in Table 3.

## 6. Clinical Implications and Future Directions

### *6.1. Toward Microbiome Guided Treatment Selection*

Although the accumulated evidence has not yet reached the threshold required for direct clinical adoption, it collectively constitutes a compelling proof-of-principle for incorporating intestinal microbiome data into bDMARD selection strategies for RA patients. A practically deployable microbiome-based biomarker panel would need to comprise a tractable set of quantifiable microbial taxa amenable to detection through standardized, cost-efficient 16S rRNA amplicon profiling, supplemented by alpha-diversity indices and surrogate measures of key metabolic activities most critically, the capacity for butyrate biosynthesis. Predictive models that integrate microbiome-derived features with conventional clinical parameters and that attain AUC values at or above 0.70 would satisfy the minimum performance benchmark for clinical decision support. Among the computational strategies currently under evaluation, ensemble machine learning algorithms encompassing random forest classifiers, support vector machines, and gradient boosting frameworks have shown the most consistent capacity to leverage the high-dimensional structure of microbiome datasets alongside heterogeneous clinical covariates [48, 49].

**Table 2: Summary of key studies linking baseline microbiome to RA treatment response**

| Study (Year) | n | Design/Setting | Sequencing | Treatment | Key Finding | Effect Size |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Danckert N.P. et al., 2024 [34] | 144 (DMARD-naive) | Prospective longitudinal 12 UK centres IMRABIOME study | Shotgun WMS baseline + 6 wk + 12 wk | csDMARDs (mixed) | Baseline microbiome predicts MCII at 6 wk. 13 taxa in responders (7× *Prevotella*). Partial eubiosis restoration in responders | AUC=0.65 (stool model, validation cohort) |
| Koh J.H. et al., 2023 [23] | 94 RA 30 HC | Prospective cohort South Korea Catholic Univ. | 16S rRNA V3-V4 QIIME2 | Second-line csDMARDs (DAS28 ≥3.2 at baseline) | *Subdoligranulum* and *Fusicatenibacter* at baseline predict DAS28 ≤3.2 at 6 months. Both butyrate-producing *Lachnospiraceae* | AUC=0.669 (*Subdoligranulum*) AUC=0.665 (*Fusicatenibacter*) |
| Gupta V.K., et al. 2021 [26] | 32 (64 samples, 2 timepoints) | Longitudinal Mayo Clinic, USA | Shotgun WMS | Mixed DMARDs | L-arginine biosynthesis and butyrate pathway enriched in CDAI-MCII achievers. Functional depth beyond taxon-level | Pathway enrichment association (no single AUC) |
| Zhang X. et al., 2015 [36] | 77 | Cohort China | Shotgun WMS | Conventional + biologic DMARDs | RA oral and gut dysbiosis partially normalized with treatment; most/ moderate DAS28 responders | r =-0.38, p=0.004 (microbiome change vs. DAS28 change) |

WMS – whole metagenome sequencing; MCII – minimum clinically important improvement; CDAI – Clinical Disease Activity Index; AUC – area under the curve; HC – healthy controls; csDMARD – conventional synthetic DMARD.

***6.2. Microbiome Modulation: Therapeutic Strategy***

In addition to forecasting, the gut microbiome is a targetable therapeutic candidate that has the potential to enhance the effectiveness of bDMARD through pharmacomicrobiomic interactions [50, 51]. High-fiber dietary interventions promote expansion of butyrate-producing taxa and reduce *P. copri* abundance, with pilot data demonstrating significant reductions in inflammatory markers in RA patients [52]. Probiotic supplementation with *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, and *Bacillus coagulans* shows modest but significant reductions in DAS28 and inflammatory cytokines across multiple randomized controlled trials, including a meta-analysis of 80 RCTs encompassing 14 autoimmune conditions. Fecal microbiota transplantation (FMT) remains investigational in RA with no published randomized controlled trial data as of April 2025, though the theoretical rationale for eubiotic donor microbiome transfer is compelling [53–55].

***6.3. Priority Research Agenda***

Based on current evidence, the following priorities are identified: (1) Large-scale multicenter prospective studies (target n ≥300 biologic-naive RA patients per cohort) with standardized fecal sampling at treatment initiation, harmonized WMS profiling and bioinformatic pipelines, and validated clinical outcome assessment at 12 and 24 weeks; (2) International consensus on minimum reporting standards for RA microbiome studies, analogous to STROBE-MR for Mendelian randomization; (3) Functional metagenomics and metabolomics integration to characterize SCFA-producing capacity and other functionally relevant metabolic pathways at pre-treatment baseline; (4) Multi-omic models combining microbiome with host genomics, transcriptomics, and metabolomics for composite biomarker development; (5) Ethnically diverse prospective cohorts including Middle Eastern, African, and South Asian populations.

## 7. Conclusion

An ever-increasing number of different studies provide mounting evidence that pretreatment gut microbiome composition is an effective source of clinically significant predictive information regarding the response to DMARD and biologics in biologic naive RA patients. Validated associations confirm that higher abundance of specific butyrate producers *Subdoligranulum* (AUC=0.669) and *Fusicatenibacter* (AUC=0.665) at baseline is associated with a positive response to csDMARDs, and that combination of gut microbiota profiles yields AUC=0.65 in independent cohorts. Biologically plausible basis for these relationships is firmly established and based on four mutually reinforcing pillars: manipulation of Treg/Th17 balance by butyrate, interactions within pharmacomicrobiomics of microbial communities of intestine and medications, maintaining intestinal barrier integrity and cross-reaction between microbial and auto-antigens via molecular mimicry. All together, these interconnected mechanisms offer a biologically plausible rationale for using predictive power of gut microbiome in RA therapy.

Several critical knowledge gaps remain to be filled until the concept of microbiome-informed personalized bDMARD prescription is incorporated in the clinical practice. Such gaps include the notable lack of sufficiently powered prospective validation trials

**Table 3: Methodological challenges and proposed solutions**

| Challenge | Description | Impact on Findings | Proposed Solution |
|---|---|---|---|
| Sequencing heterogeneity | 16S rRNA vs. shotgun WMS; different primer sets; variable depth | ~68% concordance at genus level between platforms | Harmonized pipelines (QIIME2, MetaPhlAn4); multi-platform comparison |
| Small sample sizes | Median n≈30–60/group in published RA microbiome studies | Underpowered; high false-discovery rate | Multicenter consortia; n ≥300/group minimum for validation |
| csDMARD confounding | MTX has direct antimicrobial effects on gut microbiome | Confounds microbiome-response associations | Strict stratification; include biologic-naive AND csDMARD-naive subgroups |
| Dietary confounding | Diet explains 15–20% of gut microbiome variability; rarely measured | Spurious taxon-response associations [47] | Validated food frequency questionnaires; Mediterranean diet adherence scoring |
| PPI/NSAID use | PPIs significantly alter *Streptococcus* and *Clostridiales*; common in RA | Uncontrolled in most published studies | Pre-specified covariate adjustment; PPI use as stratification variable |
| Outcome heterogeneity | ACR20, ACR50, DAS28, CDAI, MCII used interchangeably | Prevents meta-analytic pooling | OMERACT consensus on standardized microbiome-response reporting |
| Ethnic underrepresentation | Majority from East Asian cohorts; Middle East/Africa absent | Limits generalizability; geographic microbiome variation | International multicenter design; mandatory ethnic stratification |
| Sample collection variability | Variable storage media, extraction kits, freeze-thaw cycles | Pre-analytical variability exceeds biological signal | OMNIgene · GUT or equivalent standardized collection; central processing |

*WMS – whole metagenome sequencing; csDMARD – conventional synthetic DMARD; PPI – proton pump inhibitor; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drug; OMERACT – Outcome Measures in Rheumatology; MCII – minimum clinically important improvement.*

with ethnic diversity, persistent technical challenges in microbiome testing platforms and analysis protocols, inadequate accounting of important confounders and use of standardized outcome measures. Overcoming all these problems requires substantial joint efforts on the international level, methodological convergence in research and the increasing use of multi-omic approaches including genomics, metabolomics and transcriptomics data integration. It is only after filling these critical gaps will we be able to advance the existing preliminary findings into the clinically applicable tool in precision medicine approach to RA management.

## REFERENCES

1. Cai Y, Zhang J, Liang J, et al. The burden of rheumatoid arthritis: findings from the 2019 global burden of diseases study and forecasts for 2030 by Bayesian age-period-cohort analysis. *J Clin Med.* 2023 Feb 6;12(4):1291. doi: 10.3390/jcm12041291.
2. Finckh A, Gilbert B, Hodkinson B, et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Oct;18(10):591-602. doi: 10.1038/s41584-022-00827-y.
3. Smolen JS. Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2016 Oct 22;388(10055):2023-2038. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.
4. Smolen JS, Landewe RB, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases.* 2023;82:3-18.
5. Weyand CM, Goronzy JJ. The immunology of rheumatoid arthritis. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):10-18. doi: 10.1038/s41590-020-00816-x.
6. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.
7. Listing J, Strangfeld A, Rau R, et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low – results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(3):R66. doi: 10.1186/ar1933.
8. Teitsma XM, Devenport J, Jacobs JWG, et al. Comprehensive exploratory autoantibody profiling in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate or tocilizumab. *PLoS One.* 2020 Dec 10;15(12): e0241189. doi:10.1371/journal.pone.0241189.
9. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010 Mar 4;464 (7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.
10. Miyauchi E, Shimokawa C, Steimle A, et al. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023 Jan;23(1):9-23. doi: 10.1038/s41577-022-00727-y.
11. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature.* 2016 Jul 7;535(7610):75-84. doi: 10.1038/nature18848.
12. Lin L, Zhang K, Xiong Q, et al. Gut microbiota in pre-clinical rheumatoid arthritis: From pathogenesis to preventing progression. *J Autoimmun.* 2023 Dec:141:103001. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103001.
13. Rooney CM, Mankia K, Emery P. The role of the microbiome in driving RA-related autoimmunity. *Front Cell Dev Biol.* 2020

Sep 29:8:538130. doi: 10.3389/fcell.2020.538130.
14. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, et al. Interleukin 6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct;58(10):2968-80. doi: 10.1002/art.23940.
15. Smolen JS, Burmester GR, Combe B, et al. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2763-2774. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31651-8.
16. Scher JU, Sczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife*. 2013 Nov 5:2:e01202. doi: 10.7554/eLife.01202.
17. Nii T, Maeda Y, Motooka D, et al. Genomic repertoires linked with pathogenic potency of arthritogenic Prevotella copri isolated from the gut of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023 May;82(5):621-629. doi: 10.1136/ard-2022-222881.
18. Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 May;78(5):590-593. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.
19. Luo Y, Tong Y, Wu L, et al. Alteration of gut microbiota in individuals at high risk for rheumatoid arthritis associated with disturbed metabolome and the initiation of arthritis through the triggering of mucosal immunity imbalance. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Oct;75(10):1736-1748. doi: 10.1002/art.42616.
20. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16731-6. doi: 10.1073/pnas.0804812105.
21. He J, Chu Y, Li J, et al. Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis. *Sci Adv*. 2022 Feb 11;8(6):eabm1511. doi: 10.1126/sciadv.abm1511.
22. Wang Q, Zhang SX, Chang MJ, et al. Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4+ T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis. *Front Microbiol*. 2022 Feb 3:13:799602. doi: 10.3389/fmicb.2022.799602.
23. Koh JH, Lee EH, Cha KH, et al. Factors associated with the composition of the gut microbiome in patients with established rheumatoid arthritis and its value for predicting treatment responses. *Arthritis Res Ther*. 2023 Mar 2;25(1):32. doi: 10.1186/s13075-023-03013-x.
24. Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. 2013 Dec 19;504(7480):446-50. doi: 10.1038/nature12721.
25. Haiser HJ, Gootenberg DB, Chatman K, et al. Predicting and manipulating cardiac drug inactivation by the human gut bacterium Eggerthella lenta. *Science*. 2013 Jul 19;341(6143):295-8. doi: 10.1126/science.1235872.
26. Gupta VK, Cunningham KY, Hur B, et al. Gut microbial determinants of clinically important improvement in patients with rheumatoid arthritis. *Genome Med*. 2021 Sep 14;13(1):149. doi: 10.1186/s13073-021-00957-0.
27. Su QY, Zhang Y, Qiao D, et al. Gut microbiota dysbiosis in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Explor Med*. 2024;5:709–719. doi: https://doi.org/10.37349/emed.2024.00251.
28. Jeong Y, Kim JW, You HJ, et al. Gut microbial composition and function are altered in patients with early rheumatoid arthritis. *J Clin Med*. 2019 May 16;8(5):693. doi: 10.3390/jcm8050693.
29. Rooney CM, Jeffery IB, Mankia K, et al. Dynamics of the gut microbiome in individuals at risk of rheumatoid arthritis: a cross-sectional and longitudinal observational study. *Ann Rheum Dis*. 2024 Nov 8:ard-2024-226362. doi: 10.1136/ard-2024-226362.
30. Brandl C, Bucci L, Schett G, Zaiss MM. Crossing the barriers: Revisiting the gut feeling in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2021 Apr;51(4):798-810. doi: 10.1002/eji.202048876.
31. Brusca SB, Abramson SB, Scher JU. Microbiome and mucosal inflammation as extra-articular triggers for rheumatoid arthritis and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):101-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000008.
32. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.09.033.
33. Pianta A, Arvikar SL, Strle K, et al. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints. *J Clin Invest*. 2017 Aug 1;127(8):2946-2956. doi: 10.1172/JCI93450.
34. Danckert NP, Freidin MB, Granville Smith I, et al. Treatment response in rheumatoid arthritis is predicted by the microbiome: a large observational study in UK DMARD-naive patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Dec 1;63(12):3486-3495. doi: 10.1093/rheumatology/keae045.
35. Artacho A, Isaac S, Nayak R, et al. The pretreatment gut microbiome is associated with lack of response to methotrexate in new onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jun;73(6):931-942. doi: 10.1002/art.41622.
36. Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):895-905. doi: 10.1038/nm.3914.
37. Wan Y, Zuo T. Interplays between drugs and the gut microbiome. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022 Apr 8;10:goac009. doi: 10.1093/gastro/goac009.
38. Xu X, Wang M, Wang Z, et al. The bridge of the gut – joint axis: Gut microbial metabolites in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2022 Oct 6:13:1007610. doi: 10.3389/fimmu.2022.1007610.
39. Yu D, Du J, Pu X, et al. The gut microbiome and metabolites are altered and interrelated in patients with rheumatoid arthritis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Jan 25:11:763507. doi: 10.3389/fcimb.2021.763507.
40. Durazzi F, Sala C, Castellani G, et al. Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. *Sci Rep*. 2021 Feb 4;11(1):3030. doi: 10.1038/s41598-021-82726-y.
41. Peterson D, Bonham KS, Rowland S, et al. Comparative analysis of 16S rRNA gene and metagenome sequencing in pediatric gut microbiomes. *Front Microbiol*. 2021 Jul 15;12:670336. doi: 10.3389/fmicb.2021.670336.
42. Quince C, Walker AW, Simpson JT, et al. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat Biotechnol*. 2017 Sep 12;35(9):833-844. doi: 10.1038/nbt.3935.
43. Nayak RR, Orellana DA. The impact of the human gut microbiome on the treatment of autoimmune disease. *Immunol Rev*. 2024 Aug;325(1):107-130. doi: 10.1111/imr.13358.
44. Imhann F, Bonder MJ, Vila AV, et al. Proton pump inhibitors affect the gut microbiome. *Gut*. 2016 May;65(5):740-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310376.
45. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):789-99. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053.
46. Scher JU, Nayak R, Clemente JC. Microbiome research in autoimmune and immune-mediated inflammatory diseases: lessons, advances and unmet needs. *Ann Rheum Dis*. 2025 Jan;84(1):9-13. doi: 10.1136/ard-2024-225735.
47. Sonnenburg JL, Вдckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature*. 2016 Jul 7;535(7610):56-64. doi: 10.1038/nature18846.
48. Gupta VK, Kim M, Bakshi U, et al. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling. *Nat Commun*. 2020 Sep 15;11(1):4635. doi: 10.1038/s41467-020-18476-8.
49. Caenepeel C, Falony G, Machiels K, et al. Dysbiosis and associated stool features improve prediction of response to biological therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2024 Mar;166(3):483-495. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.304.
50. Bodkhe R, Balakrishnan B, Taneja V. The role of microbiome in rheumatoid arthri-

tis treatment. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Jul 30:11:1759720X19844632. doi: 10.1177/1759720X19844632.
51. Spanogiannopoulos P, Bess EN, Carmody RN, Turnbaugh PJ. The microbial pharmacists within us: a metagenomic view of xenobiotic metabolism. *Nat Rev Microbiol.* 2016 Apr; 14(5):273-87. doi: 10.1038/nrmicro.2016.17.
52. Yang Y, Hong Q, Zhang X, Liu Z. Rheumatoid arthritis and the intestinal microbiome: probiotics as a potential therapy. *Front Immunol.* 2024 Mar 6:15:1331486. doi: 10.3389/fimmu.2024.1331486.
53. Smits LP, Bouter KE, De Vos WM, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013 Nov; 145(5):946-53. doi: 10.1053/j.gastro.2013.08.058.
54. Laragione T, Harris C, Azizgolshani N, et al. Magnesium increases numbers of Foxp3+ Treg cells and reduces arthritis severity and joint damage in an IL-10-dependent manner mediated by the intestinal microbiome. *EBioMedicine.* 2023 Jun:92:104603. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104603.
55. Zeng L, Yang K, He Q, et al. Efficacy and safety of gut microbiota-based therapies in autoimmune and rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis of 80 randomized controlled trials. *BMC Med.* 2024 Mar 13;22(1):110. doi: 10.1186/s12916-024-03303-4.

Received/Reviewed/Accepted
21.04.2026/24.08.2026/30.08.2026

**Declarations**

**Ethics approval and consent to participate:** Not applicable. This is a narrative review and did not involve primary data collection from human or animal subjects.

**Consent for publication:** Not applicable.

**Availability of data and materials:** Not applicable. All data supporting the conclusions are derived from previously published studies cited within the manuscript.

**Competing interests:** The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

**Funding:** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

**Authors' contributions**

**Abdullah Salim Al-Karawi:** Conceptualization, Methodology, Literature Search, Writing Original Draft, Writing, Review & Editing. **Ali Saad Al-Budairi**: Literature Search, Data Extraction, Writing, Original Draft, Writing, Review & Editing. **Ali M. Atoom:** Critical Review, Writing – Review & Editing, Supervision. All authors read and approved the final manuscript.

**Acknowledgements**

The authors would like to thank the faculty members of Mustansiriyah University, Wasit University, and Al-Ahliyya Amman University for their academic support.

This is an original narrative review not under consideration elsewhere. No primary human or animal data were involved; ethics approval was not required. All authors have approved the final manuscript and declare no competing interests.

Abdullah Salim Al-Karawi https://orcid.org/0000-0002-5532-7508

BY 4.0



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

# Маркеры воспаления в оценке качества предоперационной подготовки пациента с ревматоидным артритом к эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей

**Башкова И.Б.[1,2], Микишанина Е.А.[1,2], Иванова Э.В.[1], Преображенская Е.В.[1]**

*[1]ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» Минздрава России, Чебоксары; [2]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары*

*[1]Россия, 428020, Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 33; [2]Россия, 428015, Чебоксары, Московский просп., 15*

*Ревматоидный артрит (РА) нередко приводит к необходимости эндопротезирования суставов. Для снижения риска послеоперационных осложнений важно достичь минимальной активности заболевания перед операцией.*

***Цель** исследования – оценить профиль системного воспаления у пациентов с РА на предоперационном этапе и диагностическую ценность новых биомаркеров системного воспаления как альтернативных показателей активности РА.*

***Материал и методы.** На основе данных медицинской информационной системы проанализировано 3477 пациентов (2076 с РА и 1401 без РА) с известным уровнем СРБ. Проведен анализ гемограмм, расчет индексов системного воспаления. Применены ROC-анализ с определением пороговых значений и алгоритм машинного обучения дерево решений (ДР) для оценки совокупной диагностической значимости факторов.*

***Результаты и обсуждение.** В группе пациентов с РА значения индексов системного воспаления и уровень СРБ были значимо выше, чем в группе без РА (p<0,0001). ROC-анализ данных выявил наибольшую диагностическую ценность индекса системного воспаления (SII) и СРБ (AUC >0,6), впоследствии включенных в модель ДР в качестве предикторов, при этом СРБ имел бо́льшую важность. При использовании комбинации SII и СРБ AUC составила 0,710 для обучающей (n=2781) и 0,703 для тестовой (n=696) выборки. Матрица ошибок для стандартного порога классификации показала чувствительность 81,0%, специфичность – 47,9%. Результаты модели ДР легли в основу диаграммы принятия решений.*

***Заключение.** У пациентов травматолого-ортопедического профиля с РА наиболее значимым индексом системного воспаления оказался SII, однако СРБ остается ключевым маркером в диагностике ремиссии/обострения РА. Оптимально их совместное использование. Модель ДР может помочь в стратификации риска инфекционных осложнений при планировании эндопротезирования.*

***Ключевые слова:** ревматоидный артрит; индекс системного воспаления; индекс системного воспалительного ответа; совокупный индекс системного воспаления; С-реактивный белок; эндопротезирование суставов.*

***Контакты:** Елена Васильевна Преображенская; **alenka_22@bk.ru***

***Для цитирования:** Башкова ИБ, Микишанина ЕА, Иванова ЭВ, Преображенская ЕВ. Маркеры воспаления в оценке качества предоперационной подготовки пациента с ревматоидным артритом к эндопротезированию крупных суставов нижних конечностей. Современная ревматология. 2026;20(5):117–125. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-117-125*

# *Inflammatory markers in assessing the quality of preoperative preparation of patients with rheumatoid arthritis for large-joint arthroplasty of the lower extremities*

***Bashkova I.B.[1,2], Mikishanina E.A.[1,2], Ivanova E.V.[1], Preobrazhenskaya E.V.[1]***

*[1]Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Ministry of Health of the Russia, Cheboksary; [2]I.N. Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary*

*[1]33, Fedora Gladkova Street, Cheboksary 428020, Russia; [2]15, Moskovsky Prospekt, Cheboksary 428015, Russia*

*Rheumatoid arthritis (RA) often leads to the need for joint arthroplasty. To reduce the risk of postoperative complications, it is important to achieve minimal disease activity before surgery.*

***Objective:** to assess the systemic inflammation profile in patients with RA at the preoperative stage and the diagnostic value of new biomarkers of systemic inflammation as alternative indicators of RA activity.*

***Material and methods.** Based on data from a medical information system, 3477 patients (2076 with RA and 1401 without RA) with known CRP levels were analyzed. Complete blood count parameters were analyzed, and systemic inflammation indices were calculated. ROC analysis with determination of threshold values and a decision tree (DT) machine-learning algorithm were used to assess the combined diagnostic significance of the factors.*

***Results and discussion.** In patients with RA, systemic inflammation indices and CRP levels were significantly higher than in patients without RA (p<0.0001). ROC analysis revealed the highest diagnostic value for the Systemic Inflammation Index (SII) and CRP (AUC >0.6), which were*

*subsequently included in the DT model as predictors, with CRP having greater importance. When the combination of SII and CRP was used, the AUC was 0.710 for the training sample (n=2781) and 0.703 for the test sample (n=696). The confusion matrix for the standard classification threshold showed a sensitivity of 81.0% and a specificity of 47.9%. The results of the DT model formed the basis for a decision-making diagram.* ***Conclusion.*** *In trauma and orthopedic patients with RA, SII was the most significant systemic inflammation index; however, CRP remains the key marker for diagnosing RA remission/exacerbation. Their combined use appears optimal. The DT model may help stratify the risk of infectious complications when planning arthroplasty.*

***Keywords:*** *rheumatoid arthritis; systemic inflammation index; systemic inflammatory response index; aggregate index of systemic inflammation; C-reactive protein; joint arthroplasty.*

***Contact:*** *Elena Vasilyevna Preobrazhenskaya;* ***alenka_22@bk.ru***

***For citation:*** *Bashkova IB, Mikishanina EA, Ivanova EV, Preobrazhenskaya EV. Inflammatory markers in assessing the quality of preoperative preparation of patients with rheumatoid arthritis for large-joint arthroplasty of the lower extremities. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):117–125 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-117-125*

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) заболевание с прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [1]. В настоящее время главная задача лечения в рамках стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target) – достижение ремиссии или минимальной активности болезни.

На 2025 г. в проведении тотального эндопротезирования коленных (КС) и тазобедренных (ТБС) суставов нуждались 2–5% пациентов с РА [2]. Из 2,942 млн больных РА, включенных в американскую национальную базу данных PearlDiver, в 2010–2019 гг. эндопротезирование крупных суставов было проведено 2,74% пациентов [3]. Среди лиц, включенных в испанский национальный регистр, частота артропластики КС при РА в 2010–2015 гг. составила 3,0–3,5, ТБС – 2,7–3,0 на 1000 пациенто-лет [4]. Для исключения развития послеоперационных осложнений, в частности инфекционных, при подготовке больного к хирургическому лечению необходимо достичь минимальной активности заболевания.

Для констатации ремиссии РА ACR (American College of Rheumatology) и EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) рекомендуют использовать индекс SDAI (Simplified Disease Activity Index) или Boolean-критерии [5], включающие уровень СРБ, либо индекс CDAI (Clinical Disease Activity Index), который вычисляется по клиническим параметрам без лабораторных маркеров. Считается, что СРБ является наиболее точным показателем острой фазы заболевания [6].

Индексы, основанные на отношении числа нейтрофилов, тромбоцитов или моноцитов к количеству лимфоцитов, известны давно и продолжают активно изучаться в качестве инструментов для количественной оценки хронического воспаления [7], в том числе при РА [8, 9].

Ю.В. Муравьевым и соавт. [10] был предложен индекс воспалительной активности, разработанный на основе учета традиционных маркеров воспаления (СОЭ, СРБ) и новых интегральных индексов, таких как соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR), тромбоцитов и лимфоцитов (Platelet-to-Lymphocyte Ratio, PLR) и индекс системного воспаления (Systemic Inflammation Index, SII).

Есть основания полагать, что биомаркеры системного воспаления: SII, индекс системного воспалительного ответа (Systemic Inflammation Response Index, SIRI), совокупный индекс системного воспаления (Aggregate Index of Systemic Inflammation, AISI), объединяющие основные типы клеток, участвующих в воспалительном каскаде, могут превзойти двухкомпонентные индексы (NLR; PLR; Monocyte-to-Lymphocyte Ratio, MLR) по прогностической значимости и оказаться потенциально полезными в оценке активности РА и полноты ремиссии, прогнозировании кардиоваскулярного риска и др.

Достижение ремиссии РА критически важно перед хирургическим лечением, особенно при травматолого-ортопедических операциях, которые сами по себе не только несут различные периоперационные риски, но и могут спровоцировать обострение основного заболевания на фоне общей стрессовой реакции, кровопотери и др. Например, частота развития перипротезной инфекции (ППИ) после эндопротезирования КС при РА достигает 3,7%; риск ревизионных вмешательств в связи с ППИ после артропластики КС в 1,6 раза выше при РА, чем при первичном остеоартрите (ОА) [11, 12].

В связи с этим сохраняется потребность в разработке надежных и доступных в рутинной клинической практике биомаркеров, предназначенных для контроля активности заболевания и оптимизации стратегии лечения. Таковыми могли бы стать интегральные индексы, оценивающие системное воспаление и системный иммунный ответ, включающие разные типы циркулирующих иммунных клеток и рассчитанные на основе показателей гемограммы.

СРБ – один из лабораторных маркеров, отражающих степень активности РА. В программе предоперационного обследования перед эндопротезированием суставов анализ на СРБ не является обязательным и назначается в приемном отделении травматолого-ортопедического центра по показаниям.

**Цель** исследования – охарактеризовать профиль системного воспаления у пациентов с РА на этапе предоперационного обследования путем расчета и анализа индексов SII, SIRI, AISI в сравнении с контрольной группой пациентов с первичным ОА; провести сравнительный анализ уровней новых биомаркеров системного воспаления у пациентов с РА и без него для выявления альтернативных показателей активности ревматического процесса и их пороговых значений.

**Материал и методы.** Ретроспективное сплошное одноцентровое исследование выполнено в условиях ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротези-

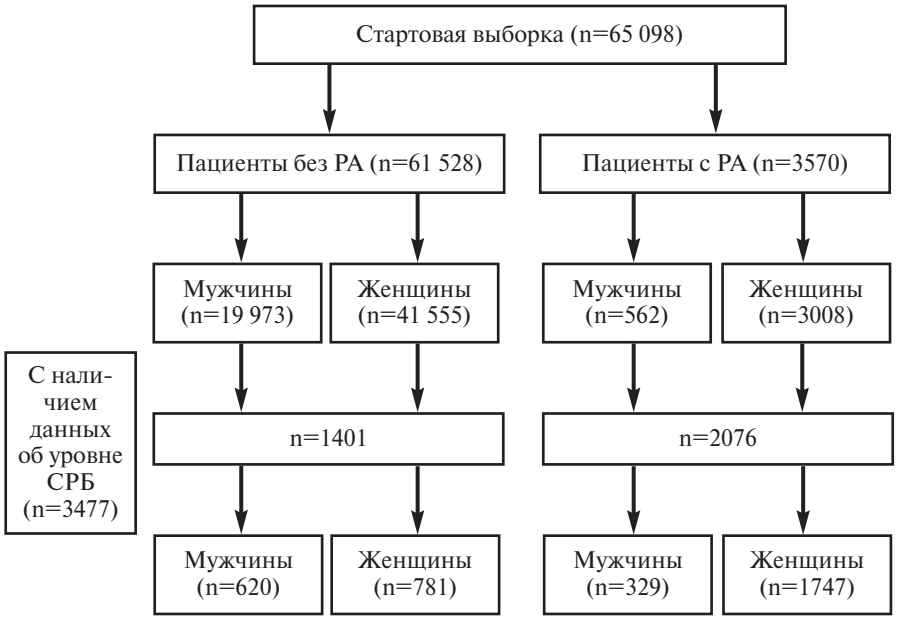



**Рис. 1.** *Дизайн исследования*
**Fig. 1.** *Study design*

**Таблица 1. Методика расчета индексов системного воспаления [13]**
**Table 1. Method for calculating systemic inflammation indices [13]**

| Индекс | Формула для расчета |
|---|---|
| SII | (Тромбоциты × Нейтрофилы) / Лимфоциты |
| SIRI | (Нейтрофилы × Моноциты) / Лимфоциты |
| AISI | (Нейтрофилы × Тромбоциты × Моноциты) / Лимфоциты |

**Примечание.** Все показатели выражали в абсолютных концентрациях ($\cdot 10^9$/л).

рования» Минздрава России, Чебоксары (далее – Центр) с использованием данных медицинской информационной системы «Медиалог» за 2009–2024 гг. Из ряда взаимодополняющих оценочных методик была выбрана классическая методика «случай-контроль».

Исследование было одобрено этическим комитетом Центра (протокол №17 от 16.01.2026) Информированного согласия пациентов на участие в исследовании не требовалось ввиду его ретроспективного характера и деперсонализации данных участников.

На плановое оперативное лечение в объеме первичного эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей поступило 65 098 пациентов (стартовая выборка). Состав стартовой выборки по полу и наличию РА представлен на рис. 1.

Данная выборка, охватывающая весь массив пациентов за период работы Центра, представляется репрезентативной, так как исследование является сплошным.

Поскольку в стартовой выборке не все пациенты имели при госпитализации полный спектр изучаемых данных, из нее было отобрано 3477 больных (основная выборка), у которых уровень СРБ был определен в клинико-диагностической лаборатории Центра в день госпитализации. Основная выборка была разделена на две группы: 1-я – пациенты без РА (n=1401) и 2-я – пациенты с РА (n=2076). Медианы возраста пациентов обеих групп не различались: 59 [48; 66] лет в 1-й группе и 59 [53; 65] лет во 2-й группе (p=0,17). В 1-й группе мужчины составили 44,3%, во 2-й группе – 15,8%, что явилось статистически значимым различием.

Ввиду отсутствия в базе данных полной информации о показателях СОЭ у каждого участника выборки и с учетом неспецифичности этого показателя [6] в качестве острофазового маркера в процессе анализа мы использовали СРБ.

В основной выборке были проанализированы гемограммы пациентов, рассчитаны индексы системного воспаления (табл. 1).

Для определения диагностической ценности СРБ и каждого индекса был применен ROC-анализ на основе модели логистической регрессии с оценкой площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности, определением порогового значения.

Для оценки совокупной диагностической ценности исследуемых факторов и построения прогностической модели был использован алгоритм машинного обучения дерево решений (ДР) с оценкой метрик качества модели. Основная выборка случайным образом была разделена на обучающий (n=2781, 80%) и тестовый (n=696, 20%) наборы данных. На обучающей выборке, включавшей пациентов как с РА, так и без него, был проведен анализ важности входных признаков и визуализирована диаграмма принятия решений, имеющая в своей основе структуру самого ДР.

**Таблица 2. Сравнительный анализ маркеров системного воспаления, Me [25-й; 75-й перцентили]**
**Table 2. Comparative analysis of systemic inflammation markers, Me [25th; 75th percentiles]**

| Показатель | 1-я группа (без РА), n=1401 | 2-я группа (с РА), n=2076 | p |
|---|---|---|---|
| СРБ, мг/л | 4,3 [2,0; 9,0] | 8,4 [4,5; 18,2] | <0,0001 |
| SII | 584,8 [407,5; 870,4] | 782,8 [521,2; 1276,3] | |
| SIRI | 1,3 [0,9; 2,0] | 1,6 [1,1; 2,5] | |
| AISI | 351,9 [217,6; 573,2] | 442,6 [270,1; 767,6] | |

**Таблица 3. Результаты ROC-анализа в основной выборке**
**Table 3. Results of ROC analysis in the main sample**

| Показатель | Пороговое значение | Чувствительность | Специфичность | AUC | 95% ДИ | p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| СРБ | >5,7 | 67,4 | 61,2 | 0,677 | 0,660–0,695 | <0,001 |
| SII | >669,0 | 60,1 | 60,3 | 0,633 | 0,614–0,652 | |
| SIRI | >1,4 | 56,8 | 55,4 | 0,575 | 0,556–0,594 | |
| AISI | >391,7 | 56,7 | 57,7 | 0,593 | 0,574–0,613 | |

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал.

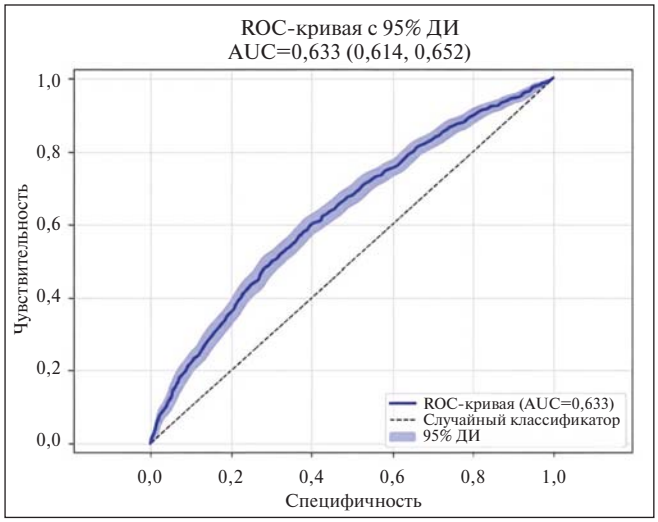



**Рис. 2.** *ROC-анализ чувствительности и специфичности SII*
**Fig. 2.** *ROC analysis of the sensitivity and specificity of SII (Systemic Inflammation Index)*

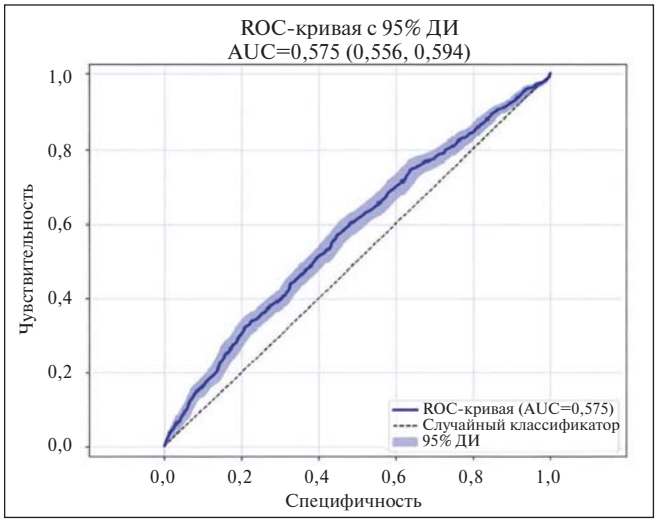



**Рис. 3.** *ROC-анализ чувствительности и специфичности SIRI*
**Fig. 3.** *ROC analysis of the sensitivity and specificity of SIRI (Systemic Inflammation Response Index)*

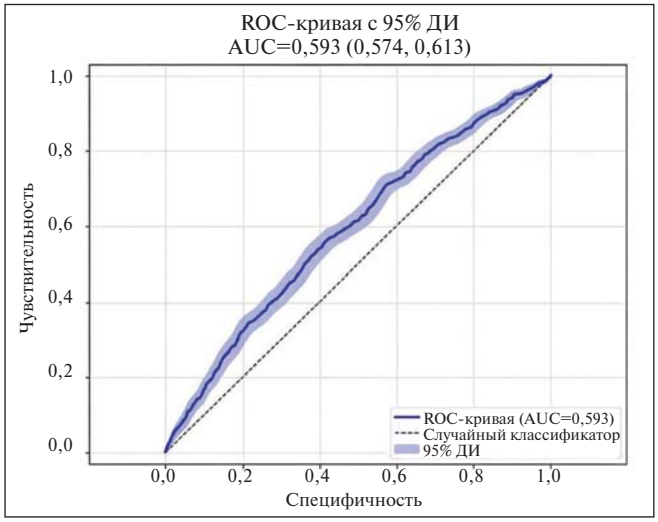



**Рис. 4.** *ROC-анализ чувствительности и специфичности AISI*
**Fig. 4.** *ROC analysis of the sensitivity and specificity of AISI (Aggregate Index of Systemic Inflammation)*

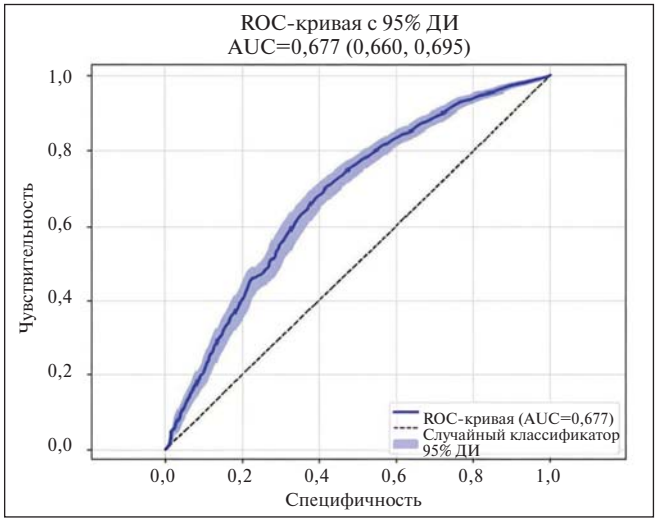



**Рис. 5.** *ROC-анализ чувствительности и специфичности СРБ*
**Fig. 5.** *ROC analysis of the sensitivity and specificity of CRP*

К группе высокого риска относили пациентов с повышенными значениями маркеров системного воспаления, что предположительно может свидетельствовать о наличии как РА, так и иного системного воспаления, а к группе низкого риска – пациентов с низкими показателями. Прогнозируемый риск визуализирован с помощью градиентной заливки: более интенсивный цвет узла соответствует более высокой вероятности развития послеоперационных осложнений. Финаль-

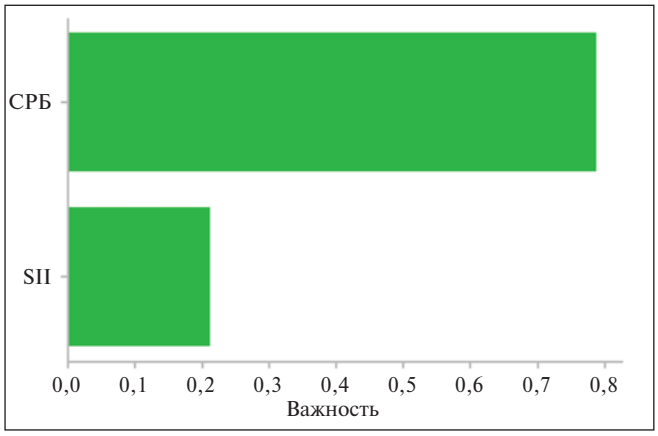



**Рис. 6.** *Важность признаков в дереве*
**Fig. 6.** *Feature importance in the decision tree*

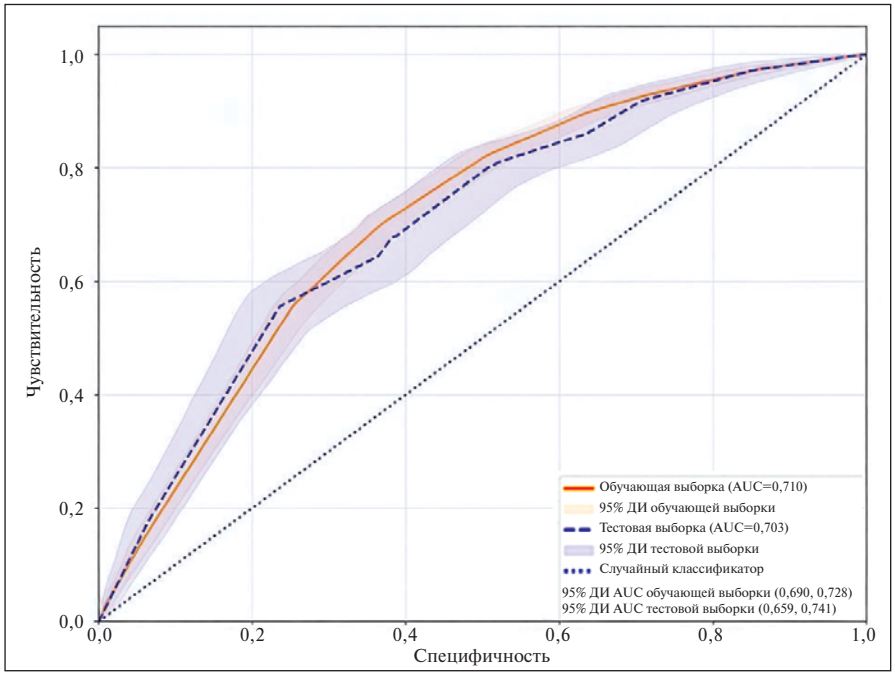



**Рис. 7.** *ROC-кривая ДР для обучающей и тестовой выборок*
**Fig. 7.** *ROC curve of the decision tree for the training and test samples*

**Таблица 4. Матрица ошибок для стандартного порога классификации, p=0,5 (n=696)**
**Table 4. Confusion matrix for the standard classification threshold, p=0.5 (n=696)**

| Группы | Предсказанные группы | |
|---|---|---|
| | низкий риск осложнений | высокий риск осложнений |
| Фактические группы: | | |
| низкий риск осложнений | 134 | 146 |
| высокий риск осложнений | 79 | 337 |

ная оценка эффективности модели проведена на тестовой выборке с построением матрицы ошибок (таблицы сопряженности).

Анализ ранних инфекционных осложнений после протезирования проведен за период 2015–2024 гг., поскольку в 2009–2014 гг. данные об осложнениях не фиксировались.

*Статистический анализ данных*. Анализ данных, включая их подготовку, создание и обучение прогностической модели, выполнялся на платформе Google Colab с использованием языка программирования Python 3.10.

**Результаты.** Результаты сравнительного анализа показателей СРБ и индексов системного воспаления в 1-й и 2-й группах основной выборки приведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов с РА, дооперационные уровни SII, SIRI, AISI оказались значимо выше и, вероятно, указывают на состояние хронического субклинического воспаления, которое может не в полной мере отражаться СОЭ и СРБ при формально контролируемой активности болезни.

Оценка показателей в группах не позволяет определить прогностическую значимость маркера, в связи с чем мы провели ROC-анализ показателей исследуемых групп основной выборки с изучением пороговых значений указанных индексов (табл. 3).

Наибольшую диагностическую ценность показали SII и СРБ (AUC >0,6). Однако этого уровня недостаточно, чтобы признать прогностическую значимость данных показателей высокой. Более наглядно результаты представлены на рис. 2–5.

SII и СРБ выше пороговых значений оказались одновременно у 1229 пациентов основной выборки: в 1-й группе – у 311 (22,2%), во 2-й группе – у 918 (44,2%).

Для дальнейшего исследования была использована многофакторная модель машинного обучения ДР с глубиной дерева 5. Увеличение глубины дерева повышает точность модели, но усложняет интерпретацию.

В качестве входных признаков использовалась комбинация SII и СРБ, обладающая коэффициентом корреляции Пирсона r=0,29. Основная выборка случайным образом была поделена на две части: обучающую – 80% (n=2781) и тестовую – 20% (n=696). Диаграмма важности входных признаков представлена на рис. 6. Из двух показателей большую важность имеет СРБ.

На рис. 7 изображены ROC-кривые ДР для обучающей и тестовой выборок.

Совокупная диагностическая ценность SII и СРБ в выборках >0,7 (AUC=0,710 для обучающей и AUC=0,703 для тестовой) свидетельствует об адекватности и преимуществе комплексной оценки указанных параметров при определении активности РА.

Для анализа качества данной классификационной модели (число совпадений предсказанных результатов с фактическими) построена матрица ошибок для стандартного порога классификации (табл. 4), чувствительность составила 81,0%, специфичность – 47,9%.

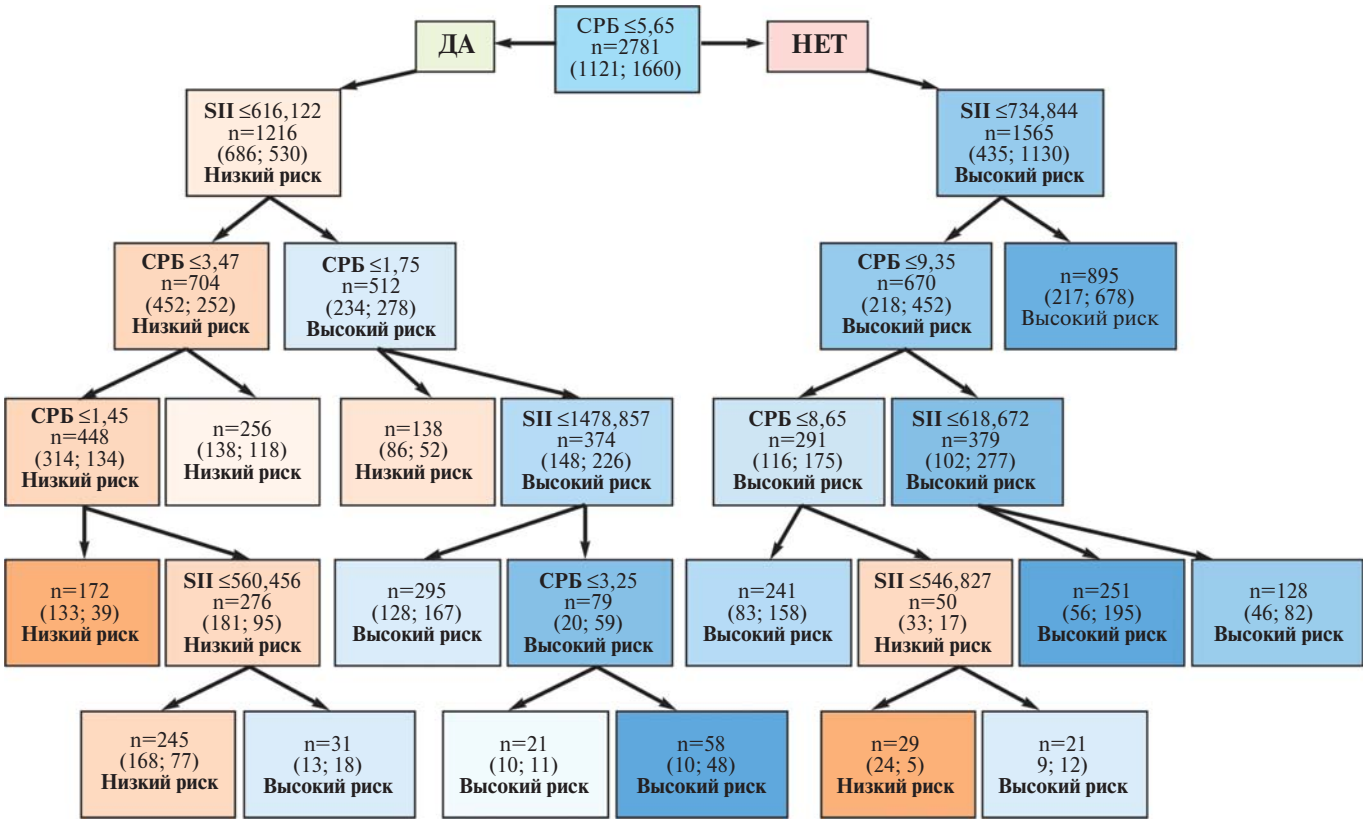



**Рис. 8.** *Диаграмма принятия решений (глубина 5)*[1]
**Fig. 8.** *Decision-making diagram (depth 5)*

Результаты построения модели ДР легли в основу диаграммы принятия решений (рис. 8). Каждый узел содержит пороговое условие, число попавших в узел пациентов, распределение групп (без РА; с РА). Прогноз определяется преобладающей группой начиная с первого уровня. Первое ветвление – по уровню СРБ, учитывая его ведущую роль в стратификации риска. Узлы уровней 2–4 уточняют прогноз по комбинациям лабораторных данных. Терминальные узлы содержат окончательный прогноз.

В использованной биполярной шкале интенсивность синего цвета узла пропорциональна росту СРБ и SII и отражает максимальный риск осложнений. Интенсивность оранжевого цвета нарастает по мере снижения значений комбинации факторов. Бледные оттенки соответствуют пограничным умеренным значениям. Клиническая интерпретация строится на двух аспектах: принадлежность к терминальному узлу определяет группу риска; цветовая насыщенность количественно указывает на вероятность послеоперационных осложнений.

***Пример 1.*** Порядок работы с ДР. В начальный узел попал 2781 пациент (1121 без РА; 1660 с РА). После проверки условия ветвления СРБ ≤5,65 г/л в левый узел первого уровня отнесено 1216 пациентов (686 без РА; 530 с РА), в правый – 1565 пациентов (435 без РА; 1130 с РА). Также указаны промежуточные прогнозы. Дальнейшее деление происходит по следующему пороговому условию (например, SII ≤734,844) и т. д. Окончательные прогнозы указаны в терминальных узлах.

Диаграмма подробна, но для практического использования может быть упрощена до уровня «калькулятора»: врач видит только пороговые условия и прогноз в терминальных узлах.

Частота развития ППИ (2015–2024 гг.): ППИ развилась у 3 пациентов (2 с РА, 1 без РА, но с высокими значениями уровня СРБ и SII). Все 3 случая соответствовали группе высокого риска по диаграмме. В группах низкого риска инфекционных осложнений не зафиксировано.

**Обсуждение.** Основной целью работы был поиск доступных и информативных гематологических индексов, которые могли бы дополнить или уточнить оценку активности заболевания на этапе предоперационной подготовки.

Биомаркеры системного воспаления SII, SIRI, AISI показали свою значимость в оценке активности РА, прогнозировании кардиоваскулярного риска, связи с внесуставными проявлениями и коморбидностью, ответа на патогенетическую терапию [14–18].

В нашем исследовании значения всех трех индексов и СРБ у пациентов с РА были статистически значимо выше ($p<0,0001$), чем у пациентов без РА, что подтверждают и данные других авторов [19, 20]. Медиана СРБ в группе РА более чем в 2 раза превышала таковую в группе без РА (8,4 мг/л против 4,3 мг/л; $p<0,0001$). Примечательно, что верхний квартиль уровня СРБ в группе РА достигал 18,2 мг/л, что может быть признаком активности воспаления, которая сохраняется, несмотря на проведенную амбулаторно подготовку к операции.

[1]Цветной рисунок представлен на сайте журнала: https://mrj.ima-press.net/mrj

Многочисленные исследования продемонстрировали сильную положительную корреляцию между уровнями SII, SIRI, AISI и стандартными индексами активности РА – DAS28 (Disease Activity Score 28), CDAI и SDAI [15, 21].

Ключевым этапом нашей работы стал ROC-анализ, направленный на определение диагностической ценности каждого маркера в отдельности. Наибольшую площадь под кривой продемонстрировал классический маркер – СРБ (AUC=0,677; чувствительность – 67,4%, специфичность – 61,2% при пороге >5,7 мг/л). Среди индексов системного воспаления наилучшие показатели были у SII (AUC=0,633; порог >669,0). SIRI и AISI показали скромные результаты (AUC <0,6).

SII является наиболее изученным. Высокий SII – независимый фактор риска развития основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) у пациентов с РА [20]. Он отражает не только воспаление, но и активацию тромбоцитов, что играет ключевую роль в атерогенезе и тромбозе. Результаты нашего исследования подтвердили выводы других исследователей о том, что уровень SII значимо выше у пациентов с РА по сравнению со здоровыми (контроль) [22, 23]. По данным некоторых авторов, SII прогрессивно увеличивается от стадии ремиссии к стадиям низкой, умеренной и высокой активности заболевания, что позволяет использовать этот индекс не только для констатации воспаления, но и для его градации [10, 23].

J. Bai и соавт. [24] показали, что исходно высокий SII может ассоциироваться с меньшей вероятностью достижения ремиссии и указывать на необходимость более агрессивного или индивидуального подхода к лечению с самого начала. Регулярный расчет индексов может служить простым и экономичным методом для динамического наблюдения за эффективностью лечения и своевременного выявления возможной потери ответа.

AISI, как самый комплексный индекс, часто демонстрирует наиболее сильную корреляцию с показателями активности РА, что указывает на его высокую информативность [25], однако наш анализ показал его незначительную AUC.

В нашем исследовании установлено, что, несмотря на статистически значимые различия между группами, ни один из изученных индексов в отдельности не обладает достаточной мощностью (AUC <0,7) для скрининга активности РА и не может заменить СРБ. Учитывая, что патофизиологические механизмы при РА затрагивают различные звенья иммунитета, мы предположили, что комбинация маркеров способна повысить прогностическую ценность.

Доля пациентов с РА, у которых мы выявили одновременное превышение рассчитанного порогового уровня SII и СРБ, составила в нашем исследовании 44,2%. Это также не позволяет делать значимых выводов об их определяющей роли в оценке наличия какой-либо степени активности заболевания, но дает возможность отнести таких пациентов к группе повышенного периоперационного риска, что требует проведения дополнительных исследований. Выявление признаков активности РА позволит отсрочить госпитализацию и хирургическое лечение до достижения полной ремиссии заболевания с целью предотвращения риска инфекционных осложнений.

Результаты, полученные методом сравнения групп, не совсем корректно отражают состояние хронического субклинического воспаления, так как данный метод очень чувствителен к «выбросам», когда одно экстремальное значение искажает характеристику всей выборки. Кроме того, использовать пороговые значения двух показателей без учета их корреляции друг с другом методологически неверно. Поэтому наиболее рациональным представляется использование множественной модели ДР, учитывающей зависимость результата от нескольких параметров одновременно. Совокупное использование SII и СРБ позволило достичь приемлемого качества модели: AUC на тестовой выборке составила 0,703. Важно отметить, что по значимости признаков СРБ несколько превзошел SII (см. рис. 5), что подтверждает его ведущую роль в диагностике активности. Тем не менее добавление SII позволило улучшить общую предсказательную способность по сравнению с использованием только СРБ. Хотя модель ДР обладает более низкой специфичностью (47,9%) по сравнению с ROC-анализом, ее чувствительность (81,0%) существенно выше: матрица ошибок показала высокую чувствительность в отношении пациентов с РА, но модель «перестраховывается» в отношении пациентов без РА. Это позволяет в условиях «гипердиагностики» выделить группу пациентов, требующих профилактики риска послеоперационных осложнений. Диаграмму ДР можно использовать как инструмент для скрининга пациентов, входящих в группу риска.

Несмотря на непрофильный характер нашей выборки (пациенты травматолого-ортопедического, а не кардиологического или ревматологического профиля), показатель AUC-ROC оказался достаточным для прогнозирования риска послеоперационных осложнений в двухфакторной модели (см. рис. 6).

Ограничениями данного исследования можно считать ретроспективный дизайн, что в определенной степени затрудняет интерпретацию причинно-следственных связей. Вклад системного воспаления, ассоциированного с РА, в итоговый риск развития осложнений можно считать значимым, но не единственным: индексы системного воспаления неспецифичны и могут быть повышены не только при иммуновоспалительных (РА и иных), но и при других (онкологическая, кардиоваскулярная патология, предшествующие операции и/или прием глюкокортикоидов в последний месяц, хронические заболевания печени и почек и др.) состояниях. В данном исследовании не учитывались клинический статус пациентов, а также характер проводимой терапии базисными противовоспалительными и/или генно-инженерными биологическими препаратами, которая могла существенно влиять на показатели гемограммы и уровень СРБ.

**Заключение.** В результате проведенной сравнительной оценки уровней SII, SIRI и AISI у пациентов травматолого-ортопедического профиля с РА наиболее значимым оказался SII. Исходя из полученных нами данных, несмотря на растущую популярность новых индексов системного воспаления, СРБ по-прежнему остается более значимым в диагностике ремиссии/обострения РА. Оптимальным является использование комбинации SII и СРБ; при этом в качестве прикладного инструмента можно рекомендовать множественную модель ДР с возможностью автоматизации расчетов, что позволит при планировании эндопротезирования суставов определить группу пациентов с высоким риском инфекционных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3
2. Полищук ЕЮ, Хлабощина ВН, Каратеев АЕ и др. Клинические особенности пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в эндопротезировании коленного и тазобедренного суставов, в зависимости от активности заболевания. Фарматека. 2025;(6):97-102.
Polischuk EYu, Khlaboshchina VN, Karateev AE, et al. Clinical features of patients with rheumatoid arthritis who require knee and hip joint endoprosthetics, depending on the activity of the disease. *Farmateka*. 2025;(6):97-102 (In Russ.).
3. Hodo TW, Wilder JH, Ross BJ, et al. Trends in Total Joint Arthroplasty Among Patients With Rheumatoid Arthritis: The Effect of Recent Disease Modifying Antirheumatic Drug Utilization Guidelines. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2022 Dec 5;6(12):e 22.00209. doi: 10.5435/JAAOSGlobal-D-22-00209.
4. Peca M, Quiros-Donate J, Perez Fernandez E, et al. Orthopedic Surgery in Rheumatoid Arthritis: Results from the Spanish National Registry of Hospitalized Patients over 17 Years. *J Rheumatol*. 2020 Mar;47(3):341–348. doi: 10.3899/jrheum.190182.
5. Studenic P, Aletaha D, de Wit M, et al. American College of Rheumatology/EULAR remission criteria for rheumatoid arthritis: 2022 revision. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1):74–80. doi: 10.1136/ard-2022-223413.
6. Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1997 Aug;24(8):1477-85.
7. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, et al. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 2019 Jul;39(4):345-57. doi: 10.3343/alm.2019.39.4.345.
8. Erre GL, Paliogiannis P, Castagna F, et al. Meta-analysis of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest*. 2019 Jan; 49(1):e13037. doi: 10.1111/eci.13037.
9. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Глухова СИ. Изучение показателей периферической крови для диагностики воспалительной активности при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(1):52-56.
Muravyov YuV, Lebedeva VV, Glukhova SI. Analysis of peripheral blood parameters for the diagnosis of inflammatory activity in rheumatoid arthritis. *Nauchcno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2022;60(1):52-56 (In Russ.).
10. Муравьев ЮВ, Глухова СИ, Лебедева ВВ. Способ оптимизации оценки степени активности ревматоидного артрита. Клиническая фармакология и терапия. 2022; 31(1):39-42.
Muravyev YuV, Glukhova SI, Lebedeva VV. A method for optimizing the assessment of the degree of activity of rheumatoid arthritis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2022;31(1):39-42. (In Russ.).
11. Thienpont E, Yombi JC, Cornu O, et al. International consensus on periprosthetic joint infection. Acta Orthop Belg. 2014 Sep; 80(3):289-92.
12. Yeganeh MH, Kheir MM, Shahi A, Parvizi J. Rheumatoid Arthritis, Disease Modifying Agents, and Periprosthetic Joint Infection: What Does a Joint Surgeon Need to Know? *J Arthroplasty*. 2018 Apr;33(4):1258-64. doi: 10.1016/j.arth.2017.11.031.
13. Шварц ВА, Талибова СМ, Сокольская МА и др. Ассоциация новых биомаркеров системного воспаления с развитием атеросклероза и его выраженностью. Российский кардиологический журнал. 2024; 29(8):6025.
Shvarts VA, Talibova SM, Sokolskaya MA, et al. Association of novel biomarkers of systemic inflammation with atherosclerosis and its severity. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2024;29(8):6025. (In Russ.).
14. Zhang J, Wang Y, Nie W, et al. CBC derived inflammatory indices for rheumatoid arthritis diagnosis and activity assessment: differential performance by serostatus. *Front Immunol*. 2026 Jan 21;17:1740898. doi: 10.3389/fimmu.2026.1740898.
15. Wu H, Yin D, Ma C, Chen X. Correlation of platelet-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, and mean platelet volume with disease activity in rheumatoid arthritis: A monocentric and retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Aug 8; 104(32):e43667. doi: 10.1097/MD.0000000000043667.
16. Li X, Leng L, Han Y, et al. Association between systemic immune-inflammation index and disease activity score 28 in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2025 Dec 18;16(1):557. doi: 10.1038/s41598-025-30053-x.
17. Xia Y, Xia C, Wu L, et al. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med*. 2023 Jan 31;12(3):1128. doi: 10.3390/jcm12031128.
18. Liu Yu, Liu Y, Fan S, et al. Correlation between CBC-derived inflammatory indicators and all-cause mortality with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Front Med (Lausanne)*. 2025 Jun 10;12:1538710. doi: 10.3389/fmed.2025.1538710.
19. Yin X, Zou J, Yang J. The association between the aggregate index of systemic inflammation and risk of rheumatoid arthritis: retrospective analysis of NHANES 1999-2018. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Aug 22;11: 1446160. doi: 10.3389/fmed.2024.1446160.
20. Xue Y, Chang C, Chen Y, et al. Association between the immune-inflammation indicators and osteoarthritis – NHANES 1999-2018. *Osteoarthr Cartil Open*. 2024 Feb 29; 7(1):100453. doi: 10.1016/j.ocarto.2024.100453.
21. Wu Y, Huang Y, Wu Y, et al. Systemic immune-inflammation index as a versatile biomarker in autoimmune disorders: insights from rheumatoid arthritis, lupus, and spondyloarthritis. *Front Immunol*. 2025 Aug 7;16: 1621209. doi: 10.3389/fimmu.2025.1621209.
22. Satis S. New Inflammatory Marker Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: The Systemic Immune-Inflammation Index. *Curr Health Sci J*. 2021 Oct-Dec; 47(4):553-57. doi: 10.12865/CHSJ.47.04.11.
23. Choe JY, Lee CU, Kim SK. Association between Novel Hematological Indices and Measures of Disease Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jan 6;59(1):117. doi: 10.3390/medicina59010117.
24. Bai J, Tian Y, Wang F, et al. Role of systemic immune-inflammation index (SII) in assessing clinical efficacy of TNF-α inhibitors for rheumatoid arthritis. *Am J Transl Res*. 2023 Nov 15;15(11):6524-6533.
25. Basaran PÖ, Dogan M. The relationship between disease activity with pan-immune-inflammatory value and systemic immune-inflammation index in rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Mar 1;103(9): e37230. doi: 10.1097/MD.0000000000037230.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.05.2026/13.08.2026/17.08.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

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

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

Башкова И.Б. https://orcid.org/0000-0003-3509-1072
Микишанина Е.А. https://orcid.org/0000-0003-4408-1888
Иванова Э.В. https://orcid.org/0000-0002-6919-7003
Преображенская Е.В. https://orcid.org/0000-0003-3556-145X

BY 4.0

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

# Клинический случай лечения препаратом рисанкизумаб пациента с псориазом средней тяжести и псориатическим артритом

**Янец О.Е.[1,2], Дяченко К.А.[1,2]**

*[1]ГАУЗ «Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер», Кемерово;*
*[2]ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово*
*[1]Россия, 650025, Кемерово, Рукавишникова, 41; [2]Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А*

*Описано применение препарата рисанкизумаб у пациента с тяжелым течением псориаза и псориатическим артритом (ПсА). Заболевание сопровождалось выраженными кожными проявлениями и поражением суставов. Из-за отсутствия эффекта базисной терапии было принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата рисанкизумаб, который селективно воздействует на важные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности псориаза и ПсА. Применение препарата позволило купировать клинические проявления со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата.*

***Ключевые слова:*** *псориаз; псориатический артрит; генно-инженерная биологическая терапия; рисанкизумаб.*
***Контакты:*** *Ксения Андреевна Дяченко;* ***antipova.kseniya@mail.ru***
***Для цитирования:*** *Янец ОЕ, Дяченко КА. Клинический случай лечения препаратом рисанкизумаб пациента с псориазом средней тяжести и псориатическим артритом. Современная ревматология. 2026;20(5):126–129. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-126-129*

# *A clinical case of risankizumab treatment in a patient with moderate psoriasis and psoriatic arthritis*

***Ianets O.E.[1,2], Dyachenko K.A.[1,2]***

*[1]Kuzbass Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Kemerovo; [2]Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo*
*[1]41, Rukavishnikova Street, Kemerovo 650025, Russia; [2]22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia*

*We describe a case of Risankizumab usage in a patient with severe psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). The disease was characterized by pronounced skin manifestations and joint involvement. Because of the lack of effect of disease-modifying therapy, a decision was made to initiate the biologic agent risankizumab, which selectively targets key pathways in the pathogenesis of autoimmune diseases, particularly psoriasis and PsA. Treatment resulted in resolution of clinical manifestations involving the skin and musculoskeletal system.*

***Keywords:*** *psoriasis; psoriatic arthritis; biologic therapy; risankizumab.*
***Contact:*** *Ksenia Andreevna Dyachenko;* ***antipova.kseniya@mail.ru***
***For citation:*** *Ianets OE, Dyachenko KA. A clinical case of risankizumab treatment in a patient with moderate psoriasis and psoriatic arthritis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):126–129 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-126-129*

Псориаз – хроническое заболевание мультифакторной природы, в развитии которого доминирующее значение имеют генетические факторы. Заболевание характеризуется ускоренной пролиферацией кератиноцитов и нарушением их дифференцировки, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, часто сопровождается патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата [1, 2]. По данным официальной статистики, в Кемеровской области – Кузбассе в 2023 г. распространенность псориаза составила 293,5, а заболеваемость им – 103,5 на 100 тыс. населения, что выше, чем в целом в Российской Федерации: соответственно 257,7 и 64,7 на 100 тыс. населения [3, 4].

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое может наблюдаться у больных с псориазом. Для ПсА характерны воспаление главным образом периферических суставов (артрит), пальцев кистей и стоп (дактилит), энтезисов (энтезит), а также воспалительные изменения аксиальных структур – тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сакроилиит) [5]. ПсА выявляется у 19,7% больных псориазом и у 24,6% пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза [5]. В последние годы наблюдается увеличение числа случаев тяжелого и среднетяжелого псориаза и ПсА, что значительно ухудшают качество жизни и нарушают трудоспособность больных [6].

На основе современных данных о патогенезе заболевания созданы новые группы препаратов для лечения тяжелого и среднетяжелого псориаза и ПсА. К ним относятся генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), которые

отличаются высокой эффективностью даже в самых сложных случаях. В России для лечения больных псориазом и ПсА зарегистрирован ингибитор интерлейкина (ИЛ) 23 рисанкизумаб [7]. Препарат представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к субъединице p19 цитокина ИЛ23, участвующего в развитии псориаза, при этом он не оказывает прямого влияния на ИЛ12, обеспечивающий противоопухолевую и антимикробную защиту, что очень важно при лечении таких пациентов [8–11].

Приводим клиническое наблюдение тяжелого течения псориаза и ПсА, в котором применение рисанкизумаба позволило купировать клинические проявления со стороны кожи и опорно-двигательного аппарата.




**Рис. 1.** *Пациент Т. до начала терапии препаратом рисанкизумаб (а – г)*
**Fig. 1.** *Patient T. before initiation of risankizumab therapy (a–d)*

***Клиническое наблюдение***

***Пациент Т.****, 1988 г.р., болен с 2006 г. Обратился к дерматологу по месту жительства, при осмотре диагностирован псориаз обыкновенный. В течение 10 лет самостоятельно ежемесячно вводил внутримышечно дипроспан, препараты для наружного применения не использовал. На фоне данного лечения эффекта не отмечалось. В 2019 г. при обращении в Кузбасский клинический кожно-венерологический диспансер был установлен диагноз: псориаз обыкновенный, распространенный, средней тяжести, прогрессирующая стадия. Индекс распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) >12 (рис. 1). Назначены местное лечение глюкокортикоидами и салициловой кислотой, фототерапия, метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/нед, под влиянием терапии произошло уменьшение кожных изменений. В 2020 г. появились болезненность, скованность в мелких суставах кистей, стоп. Обратился к ревматологу, при обследовании выявлены повышение уровня СРБ до 5,9 мг/л и СОЭ до 68 мм/ч, рентгенологические признаки ПсА (поражение суставов кистей с вовлечением трех суставов одного пальца). Установлен диагноз: ПсА, индекс активности DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis) – 20, индекс активности DAS28 (Disease Activity Score 28) – 5,05. В этот же период отметил возникновение новых высыпаний. Ревматологом была повышена доза МТ до 20 мг/нед. До 2024 г. ремиссия не была достигнута, сохранялись признаки поражения суставов и кожные проявления. Учитывая отсутствие эффекта от системной терапии, непрерывно рецидивирующее течение заболевания, было принято решение о назначении ГИБП.*

*С мая 2024 г. пациент получал рисанкизумаб в дозе 150 мг подкожно по схеме, рекомендованной в инструкции по медицинскому применению препарата. Через 12 нед после начала лечения отмечался полный регресс высыпаний (рис. 2), число болезненных и припухших суставов уменьшилось до 0, нормализовались острофазовые показатели (уровень СРБ снизился до 0,7 мг/л, СОЭ – до 17 мм/ч), индекс PASI – 3, DAPSA – 4, DAS28 – 1,98. На момент написания данной статьи пациент продолжал лечение рисанкизумабом в течение 2 лет, зарегистрирована ремиссия по индексам DAPSA, PASI и DAS28.*

**Обсуждение.** Псориаз – хроническое системное воспалительное заболевание, которое может поражать как кожу и ее придатки, так и опорно-двигательный аппарат. Развитие ПсА негативно сказывается на качестве жизни пациента и может приводить к инвалидизации. Поэтому очень важно предотвращать прогрессирование заболевания и сохранять качество жизни больного. На сегодняшний день ГИБП назначаются пациентам со среднетяжелым и тяжелым течением псориаза, а также при высокой активности ПсА, когда другие методы лечения не дали результата [12]. В то же время раннее применение ГИБП у пациентов с легкой формой болезни, имеющих факторы риска развития ПсА, по-видимому, может предотвратить развитие функциональных нарушений [13]. ГИБП играют ключевую роль в лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза, а также ПсА. Данная терапия позволяет не только очистить кожу, но и уменьшить выраженность воспалительного процесса в суставах, остановить их разрушение, избежать инвали-

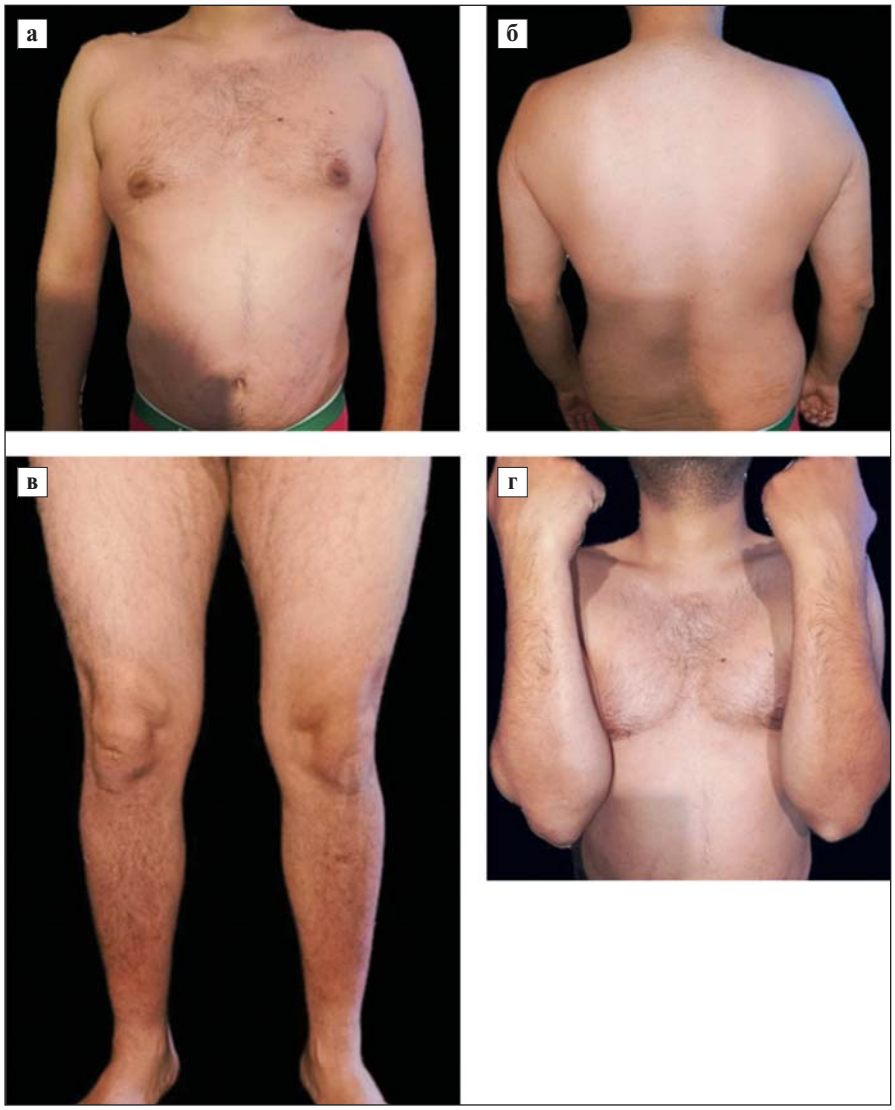



**Рис. 2.** *Пациент Т. через 12 нед терапии препаратом рисанкизумаб (а – г)*
**Fig. 2.** *Patient T. after 12 weeks of risankizumab therapy (a–d)*

дизации пациентов и добиться стойкой ремиссии. В таких случаях препаратом выбора является рисанкизумаб, который селективно воздействует на важные звенья патогенеза аутоиммунных заболеваний, в частности псориаза и ПсА. В представленном клиническом случае препарат оказался эффективен в отношении как кожных проявлений, так и воспалительного процесса в суставах конечностей. На фоне применения рисанкизумаба отмечались полный регресс высыпаний, а также исчезновение признаков поражения суставов. Его эффективность у пациентов со среднетяжелым/тяжелым псориазом и ПсА подтверждают результаты многочисленных клинических исследований. По данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, рисанкизумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе адалимумаб, секукинумаб и устекинумаб [14, 15].

**Заключение.** Ингибитор ИЛ23 рисанкизумаб является высокоэффективным и безопасным ГИБП для лечения пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом и ПсА, позволяет быстро достигнуть стойкого эффекта, улучшить качество жизни и восстановить трудоспособность без высокого риска развития нежелательных явлений. Применение препарата для лечения ПсА помогает добиться контроля воспаления в пораженных суставах, предотвратить боль в суставах и инвалидность, а также контролировать поражение кожи.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. http://disuria.ru/_ld/12/1261_kr23L40MZ.pdf
2. Скрипкин ЮК, Бутов ЮС, редакторы. Клиническая дерматовенерология: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Т. 2. 921 с.
Skripkin YuK, Butov YuS, editors. Clinical Dermatovenereology: A Guide for Physicians. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. Vol. 2. 921 p.
3. Кубанов АА, Богданова ЕВ. Эпидемиология псориаза в Российской Федерации (по данным регистра). Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(2):33-41.
Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis in the Russian Federation according to the register. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(2):33-41. (InRuss.).
4. Деев ИА, Кобякова ОС, Кубанов АА и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций дерматовенерологического профиля. Заболеваемость инфекциями, передаваемыми половым путем, заразными кожными болезнями и болезнями кожи в 2023 году: статистические материалы. Москва: ЦНИИОИЗ Минздрава России; 2024. 208 с.
Deev IA, Kobyakova OS, Kubanov AA, et al. Resources and performance of dermatovenereological medical organizations. The incidence of sexually transmitted infections, contagious skin diseases and diseases of the skin in 2023: statistical materials. Moscow: TsNIIOIZ of Ministry of Health of Russia; 2024. 208 p.
5. https://diseases.medelement.com/disease/псориаз-артропатический-псориатический-артрит-кп-рф-2024/18297
6. Коротаева ТВ, Корсакова ЮЛ. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60-69.
Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical picture, diagnosis, treatment. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):60-69. (In Russ.).
7. Олисова ОЮ, Гаранян ЛГ. Эпидемиология, этиопатогенез и коморбидность при псориазе — новые факты. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(4):214-219.
Olisova OYu, Garanyan LG. Epidemiology, etiopathogenesis and comorbidity in psoriasis — new facts. *Rossiiskii zhurnal kozhnykh i vener-*

*icheskikh boleznei.* 2017;20(4):214-219. (In Russ.).
8. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *MAbs.* 2015;7(4):778-91. doi: 10.1080/19420862.2015.1032491.
9. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Apr;133(4):1032-40. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.025.
10. Krueger JG, Ferris LK, Menter A, et al. Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: Safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):116-124.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.018.
11. Petit RG, Cano A, Ortiz A, et al. Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021 May 7;22(9):4983. doi: 10.3390/ijms22094983.
12. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Apr;80(4):1029-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
13. Жукова ОВ, Артемьева СИ. Генно-инженерная терапия псориаза: больше, чем просто очищение кожи. Медицинский совет. 2024;18(14):93-100.
Zhukova OV, Artem'eva SI. Genetically engineered therapy for psoriasis: more than just skin cleansing. *Meditsinskii sovet.* 2024;18(14):93-100. (In Russ.).
14. Reich K, Gooderham M, Thaci D, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019 Aug 17;394(10198):576-586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3.
15. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022 Feb;12(2):561-575. doi: 10.1007/s13555-021-00679-6.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
18.02.2026/14.07.2026/17.07.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflictof Interest Statement**

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

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

Янец О.Е. https://orcid.org/0009-0002-5005-7649
Дяченко К.А. https://orcid.org/0009-0001-6429-2650

BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

# Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы безопасности (по материалам EULAR 2025)

**Олюнин Ю.А.[1], Белов Б.С.[1], Зоткин Е.Г.[1], Лила А.М.[1,2]**

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

*В обзоре анализируются подготовленные экспертами EULAR материалы исследований, посвященных оценке безопасности терапии ревматоидного артрита (РА) современными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), к которым относятся стандартные синтетические и таргетные синтетические БПВП, а также генно-инженерные биологические препараты. В целом основные выводы, базирующиеся на анализе последних данных литературы, подтверждают формирующийся консенсус относительно профилей безопасности указанных препаратов при лечении РА. Накопленные сведения показывают, что они могут безопасно применяться в клинической практике.*

***Ключевые слова:*** *ревматоидный артрит; стандартные синтетические базисные противовоспалительные препараты; генно-инженерные биологические препараты; таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты; безопасность; инфекции; злокачественные новообразования; сердечно-сосудистый риск; венозные тромбоэмболии.*
***Контакты:*** *Борис Сергеевич Белов;* ***belovbor@yandx.ru***
***Для цитирования:*** *Олюнин ЮА, Белов БС, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы безопасности (по материалам EULAR 2025). Современная ревматология. 2026;20(5):130–138. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-130-138*

## *Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: safety issues (based on EULAR 2025 materials)*

***Olyunin Yu.A.[1], Belov B.S.[1], Zotkin E.G.[1], Lila A.M.[1,2]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow*
*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia*

*The review analyzes research materials prepared by EULAR experts on the safety of rheumatoid arthritis (RA) therapy with modern disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including conventional synthetic and targeted synthetic DMARDs, as well as biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Overall, the main conclusions based on analysis of the latest literature data confirm the emerging consensus regarding the safety profiles of these drugs in the treatment of RA. Accumulated evidence indicates that they can be used safely in clinical practice.*

***Keywords:*** *rheumatoid arthritis; conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; safety; infections; malignancies; cardiovascular risk; venous thromboembolism.*
***Contact:*** *Boris Sergeevich Belov;* ***belovbor@yandx.ru***
***For citation:*** *Olyunin YuA, Belov BS, Zotkin EG, Lila AM. Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: safety issues (based on EULAR 2025 materials). Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):130–138 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-130-138*

В современных условиях эффективное лечение ревматоидного артрита (РА) базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) может значительно уменьшать интенсивность боли и сдерживать развитие необратимых изменений, снижая связанные с заболеванием социальные и экономические потери. Не менее важным является изучение аспектов безопасности противоревматических препаратов, поскольку эти данные оказывают значимое влияние на принятие клинических решений.

В обзоре анализируются подготовленные экспертами EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) материалы исследований, посвященных оценке безопасности терапии РА современными БПВП, к которым относятся стандартные синтетические (с) и таргетные синте-

**Таблица 1. Риск развития СКИ при использовании различных БПВП (наблюдательные исследования)**
**Table 1. Risk of serious comorbid infections with the use of various DMARDs (observational studies)**

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| A. Shin и соавт., 2022 [3] | Когортное | ЛЕФ<br>ТАК | иФНОα | 1,03 (0,87–1,22)<br>0,91 (0,77–1,08) |
| M. Harigai и соавт., 2024 [4] | Ретроспективное популяционное | ЭТЦ<br>АДА<br>ГЛМ<br>АБЦ | ТЦЗ | 2,40 (1,24–4,61)<br>1,90 (0,75–4,83)<br>1,21 (0,66–2,23)<br>0,89 (0,49–1,62) |
| S.S. Dieperink и соавт., 2022 [5] | Регистр DANBIO | ГИБП<br>иФНОα<br>Не иФНОα | Не ГИБП | 2,3 (1,6–3,3)<br>1,9 (1,3–3,0)<br>2,3 (1,2–4,1) |
| K. Lauper и соавт., 2024 [6] | Регистр BSRBR-RA | АДА<br>ИНФ<br>ЦЗП<br>РТМ<br>ТЦЗ<br>АБЦ | ЭТЦ | 1,1 (1,0–1,3)<br>1,3 (1,1–1,5)<br>0,8 (0,5–1,1)<br>1,0 (0,8–1,1)<br>1,2 (1,0–1,4)<br>1,2 (0,8–1,7) |
| T. Frisell и соавт., 2023 [7] | Регистр ARTIS | АДА<br>ИНФ<br>ЦЗП<br>ГЛМ<br>АБЦ<br>РТМ<br>ТЦЗ<br>САР<br>БАРИ<br>ТОФА | ЭТЦ | 1,12 (0,96–1,31)<br>1,32 (1,09–1,60)<br>1,10 (0,91–1,33)<br>1,07 (0,86–1,32)<br>1,08 (0,91–1,29)<br>1,31 (1,15–1,50)<br>0,98 (0,80–1,19)<br>0,61 (0,24–1,53)<br>0,98 (0,75–1,29)<br>0,89 (0,47–1,69) |
| R. Ota и соавт., 2024 [8] | Ретроспективное когортное | иФНОα | иИЛ6 | 0,66 (0,36–1,20) |
| M. Bellan и соавт., 2022 [9] | Когортное | АБЦ<br>ТЦЗ | иФНОα | 0,61 (0,247–1,508)<br>2,49 (1,275–4,876) |
| S.S. Dieperink и соавт., 2024 [10] | Регистр DANBIO | ГИБП в целом<br>ГИБП в настоящее время | Не ГИБП | 1,74 (1,07–2,81)<br>2,27 (1,29–3,98) |
| M. Riek и соавт., 2023 [11] | Регистр SCQM | ГИБП | ТОФА | 1,05 (1,00–1,11) |
| C.C. Mok и соавт., 2024 [12] | Гонконгский регистр | иJAK | иФНОα | 1,08 (0,84–1,39) |
| T. Uchida и соавт., 2023 [13] | Мультицентровое когортное | иJAK | иФНОα | 0,79 (0,417–1,502) |
| S.R. Choi и соавт., 2023 [14] | Когортное | иJAK | иФНОα | 1,04 (0,71–1,52) |
| S. Yoshida и соавт., 2024 [15] | Ретроспективное когортное | иJAK | иИЛ6 | 3,45 (1,48–9,04) |

**Примечание.** ОР – отношение рисков; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЛЕФ – лефлуномид; ТАК – такролимус; ЭТЦ – этанерцепт; АДА – адалимумаб; ГЛМ – голимумаб; АБЦ – абатацепт; ИНФ – инфликсимаб; ЦЗП – цертолизумаба пэгол; РТМ – ритуксимаб; ТЦЗ – тоцилизумаб; САР – сарилумаб; БАРИ – барицитиниб; ТОФА – тофацитиниб; иJAK – ингибиторы Янус-киназ; иФНОα – ингибиторы фактора некроза опухоли α; иИЛ6 – ингибиторы интерлейкина 6.

тические (тс) БПВП, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Вопросы, касающиеся эффективности указанных препаратов при РА, были рассмотрены нами ранее [1].

### Инфекции

В единственном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), в котором изучалась частота серьезных (т. е. требующих госпитализации или парентерального назначения антибиотиков) коморбидных инфекций (СКИ), на фоне применения пероральной и подкожной форм метотрексата (МТ) она оказалась сопоставимой – 15,4 и 18% соответственно [2].

В табл. 1 представлены данные об оценке риска СКИ, полученные в наблюдательных исследованиях. Как следует из таблицы, риск СКИ, развивавшихся при назначении ГИБП, по сравнению с сБПВП был значимо повышен в двух исследованиях, в которых оценивалась вероятность возникновения бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, и ассоциированной с ней костно-суставной инфекции

**Таблица 2. Риск развития HZ при применении различных БПВП (наблюдательные исследования)**
**Table 2. Risk of Herpes zoster (HZ) with the use of various DMARDs (observational studies)**

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| T. Frisell и соавт., 2023 [7] | Регистр ARTIS | АДА<br>ИНФ<br>ЦЗП<br>ГЛМ<br>АБЦ<br>РТМ<br>ТЦЗ<br>САР<br>БАРИ<br>ТОФА | ЭТЦ | 1,48 (0,90–2,43)<br>1,64 (0,90–2,99)<br>1,32 (0,73–2,38)<br>1,20 (0,63–2,28)<br>0,89 (0,49–1,64)<br>1,21 (0,77–1,91)<br>1,06 (0,52–2,17)<br>Н. д.<br>3,82 (2,05–7,09)<br>4,00 (1,59–10,06) |
| T. Uchida и соавт., 2023 [13] | Мультицентровое когортное | иJAK | иФНОα | 0,20 (0,08–0,52) |
| S.R. Choi и соавт., 2023 [14] | Когортное | иJAK | иФНОα | 2,37 (2,00–2,80) |
| S. Yoshida и соавт., 2024 [15] | Ретроспективное когортное | иJAK | иИЛ6 | 2,83 (0,87–10,96) |
| S. Jeong и соавт., 2022 [16] | Национальное когортное | иФНОα<br>АДА<br>ГЛМ<br>ТЦЗ<br>РТМ<br>ТОФА<br>АБЦ | ЭТЦ | 1,14 (0,95–1,36)<br>1,09 (0,94–1,25)<br>1,09 (0,94–1,25)<br>0,74 (0,58–0,94)<br>1,01 (0,52–1,97)<br>2,06 (1,38–3,08)<br>0,84 (0,66–1,06) |
| M.A.A. Opdam и соавт., 2024 [17] | Ретроспективное когортное | иJAK | ГИБП | 2,65 (1,94–3,60) |

**Примечание.** Н. д. – нет данных.

[5, 10]. В работах, в которых сопоставлялись различные ГИБП, включая иФНОα, иИЛ6 и РТМ, был показан схожий риск СКИ, а более низкие значения последнего наблюдались на фоне применения ЦЗП и САР [6, 7]. В большинстве исследований при сравнении рисков СКИ на фоне терапии ГИБП и иJAK значимых различий не выявлено [11– 15].

***Herpes zoster***

Риск развития *Herpes zoster* (HZ) оказался более чем в 3 раза выше у пациентов с РА, получающих ГИБП/тсБПВП, по сравнению с общей популяцией (ОШ 3,65; 95% ДИ 3,13–4,25) [7]. Как следует из табл. 2, риск развития HZ был значимо повышен при назначении иJAK в сопоставлении с иФНОα [13, 14] и иИЛ6 [15]. При сравнении с ЭТЦ вероятность развития HZ возрастала в 3,82 и 4 раза для БАРИ и ТОФА соответственно, в то время как для других иJAK подобные данные не приводятся [7]. Анализ рецидивирующей HZ-инфекции выявил значимое повышение риска последней при использовании ТОФА по сравнению с ЭТЦ (ОШ 3,01; 95% ДИ 1,49–6,11) или АБЦ (ОШ 3,69; 95% ДИ 1,77–7,69) [15].

Эксперты EULAR отмечают, что будущие исследования, посвященные оценке и сравнению риска возникновения HZ при лечении различными иJAK, вероятно, будут ограничены рядом методологических проблем. Главными среди них являются широкое распространение рекомбинантной вакцины против HZ, синхронные и перекрывающиеся схемы назначения иJAK, а также доступность вакцины в разных медицинских учреждениях и системах. В совокупности эти факторы могут осложнить попытки выявить специфические профили риска для каждого иJAK и снизить точность сравнительных оценок безопасности [18].

***Другие инфекции***

Риск развития туберкулеза оказался более чем в 3 раза выше у пациентов с РА, получающих ГИБП/тсБПВП, по сравнению с общей популяцией (скорректированный ОР 3,14; 95% ДИ 1,60–6,14) [18]. ИНФ и АДА увеличивали риск туберкулеза по сравнению с ЭТЦ (ОР 3,4; 95% ДИ 1,6–7,3 и ОР 3,3; 95% ДИ 1,4–7,8 соответственно) [6] или иИЛ6 (ОР 3,07; 95% ДИ 1,33–7,1) [19]. Риск возникновения оппортунистических инфекций (включая туберкулез, нетуберкулезную микобактериальную инфекцию и системные грибковые инфекции) был ниже при использовании иJAK по сравнению с иФНОα (ОР 0,25; 95% ДИ 0,09–0,73) [14]. Важно отметить, что большинство случаев туберкулеза наблюдались еще до внедрения обязательного предварительного комплексного обследования, включая иммунологическое тестирование на основе γ-интерферона, перед началом терапии ГИБП/тсБПВП и при отсутствии информации о предшествующем лечении латентных форм данной инфекции. С учетом этого мониторинг возникновения *de novo* и реактивации туберкулеза попрежнему занимает важное место в курации этих больных, но при обязательном скрининге общий риск развития туберкулезной инфекции остается низким.

Риск заражения COVID-19 не увеличивался на фоне применения иJAK или иИЛ6 по сравнению с иФНОα [20]. Однако показатели госпитализации, поступления в отделение

**Таблица 3. Риск развития онкологических заболеваний при использовании различных БПВП (наблюдательные исследования)**
**Table 3. Risk of malignancies with the use of various DMARDs (observational studies)**

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| | | **Любая онкопатология** | | |
| C.C. Mok и соавт., 2024 [12] | Гонконгский регистр | иJAK | иФНОα | 0,87 (0,39–1,95) |
| T.A. Simon и соавт., 2024 [22] | Регистры ARTIS, BC, FORWARD, RABBIT | сБПВП<br>ГИБП | АБЦ | 1,1 (0,8–1,5)<br>1,0 (0,8–1,3) |
| B. Choi и соавт., 2022 [23] | Когортное | иФНОα | Не ГИБП | 0,37 (0,255–0,563) |
| X. Sendaydiego и соавт., 2024 [24] | Ретроспективное когортное | РТМ<br>иИЛ6<br>АБЦ<br>иJAK | иФНОα | 1,91 (1,17–3,14)<br>1,04 (0,57–1,92)<br>1,47 (1,03–2,11)<br>1,36 (0,94–1,96) |
| Y.J. Song и соавт., 2022 [25] | Популяционное | иJAK | иФНОα | 0,83 (0,55–1,27) |
| Y.F. Fang и соавт., 2022 [26] | Тайваньский регистр | иJAK | иФНОα | 1,10 (0,44–2,78) |
| J. Molina-Collada и соавт., 2024 [28] | Регистр BIOBADASER | иJAK<br>анти-CD20<br>иИЛ6<br>АБЦ | иФНОα | 0,7 (0,2–2,7)<br>0,3 (0,1–1,3)<br>1,7 (0,6–4,3)<br>1,9 (0,8–4,7) |
| | | **Любая онкопатология, кроме немеланомного рака кожи** | | |
| T. Uchida и соавт., 2023 [13] | Мультицентровое когортное | иJAK | иФНОα | 0,38 (0,095–1,552) |
| R. Seror и соавт., 2022 [29] | Национальное когортное | ГИБП<br>ГИБП + сБПВП<br>иФНОα | сБПВП | 0,99 (0,86–1,14)<br>0,98 (0,83–1,16)<br>1,03 (0,88–1,21) |
| R. Westermann и соавт., 2024 [30] | Регистр DANBIO | иJAK<br>иФНОα<br>РТМ<br>АБЦ<br>иJAK | ГИБП<br>ГИБП (наивные) | 1,41 (0,76–2,37)<br>1,0 (0,9–1,0)<br>1,0 (0,9–1,1)<br>1,15 (0,98–1,34)<br>1,0 (0,8–1,2) |
| H.K. Min и соавт., 2023 [31] | Ретроспективное наблюдательное | иJAK (наивные)<br>иJAK (получавшие) | иФНОα | 1,53 (0,81–2,87)<br>1,02 (0,81–1,29) |
| V. Huss и соавт., 2022 [32] | Шведский ревматологический регистр | ТОФА<br>БАРИ<br>иJAK<br>Не иJAK | иФНОα | 1,08 (0,52–2,24)<br>0,92 (0,61–1,38)<br>0,92 (0,61–1,38)<br>1,12 (0,88–1,43) |
| S. Yoshida и соавт., 2023 [33] | Мультицентровое когортное | иJAK | иИЛ6 | 2,13 (0,67–7,42) |
| | | **Меланома** | | |
| R. Seror и соавт., 2022 [29] | Национальное когортное | ГИБП<br>иФНОα | сБПВП | 0,91 (0,43–1,79)<br>0,73 (0,33–1,62) |
| H. Lee и соавт., 2023 [34] | Когортное | МТ | ГКХ | 1,39 (0,87–2,21) |
| | | **Немеланомный рак кожи** | | |
| H.K. Min и соавт., 2023 [31] | Ретроспективное наблюдательное | иJAK | иФНОα | 1,38 (0,39–4,88) |
| V. Huss и соавт., 2022 [32] | Шведский ревматологический регистр | иJAK<br>ТОФА<br>БАРИ<br>Не иФНОα | иФНОα | 1,39 (1,01–1,91)<br>1,56 (0,83–2,92)<br>1,37 (0,97–1,92)<br>1,00 (0,78–1,28) |
| H. Lee и соавт., 2023 [34] | Когортное | МТ | ГКХ | 1,01 (0,90–1,12) |

*Продолжение табл. 3*

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| **Гематологические злокачественные новообразования** | | | | |
| R. Seror и соавт., 2022 [29] | Национальное когортное | ГИБП<br>ГИБП + сБПВП<br>иФНОα | сБПВП | 1,35 (0,72–2,53)<br>1,18 (0,55–2,52)<br>0,77 (0,42–1,43) |
| V. Huss и соавт., 2022 [32] | Шведский ревматологический регистр | иJAK<br>БАРИ<br>Не иФНОα | иФНОα | 1,90 (0,70–5,16)<br>1,96 (0,66–5,79)<br>1,04 (0,48–2,25) |
| Y.J. Song и соавт., 2022 [25] | Популяционное | иJAK | иФНОα | 2,86 (0,41–20,00) |

**Примечание.** ГКХ – гидроксихлорохин.

интенсивной терапии и тяжелых/летальных исходов, связанные с COVID-19, значимо нарастали при использовании РТМ (скорректированный ОР 2,14; 95% ДИ 1,51–3,04; скорректированный ОР 5,22; 95% ДИ 1,77–15,41 и скорректированный ОР 1,66; 95% ДИ 0,89–3,08 соответственно) по сравнению с сБПВП [21].

**Онкологические заболевания**

Риск развития злокачественных новообразований был аналогичным при назначении сБПВП и ГИБП [22, 23] и повышен при лечении РТМ, АБЦ и иJAK по сравнению с иФНОα [24] (табл. 3). В трех исследованиях схожий риск был связан с применением иJAK и иФНОα [12, 25, 26]. Частота возникновения немеланомного рака кожи в группах, получавших иJAK, иФНОα и не иФНОα, была выше, чем в общей популяции [27]. Показано нарастание риска немеланомного рака кожи на фоне применения иJAK по сравнению иФНОα; в то же время различий между сБПВП не наблюдалось [26, 31, 34].

В двух исследованиях [25, 30] риск гематологических злокачественных новообразований был повышен при назначении иJAK по сравнению с иФНОα (скорректированный ОР 2,86; 95% ДИ 0,41–20,00 и скорректированный ОР 1,90; 95% ДИ 0,70–5,16 соответственно). В то же время в национальном когортном исследовании французских авторов указанный риск был аналогичным при применении ГИБП и сБПВП [28].

Важным результатом исследования ORAL стало увеличение частоты злокачественных новообразований у пациентов, получающих ТОФА [35]. В открытой части данного исследования был показан повышенный риск развития злокачественных новообразований, за исключением немеланомного рака кожи, а также повышенный риск немеланомного рака кожи при использовании ТОФА по сравнению с иФНОα [36]. В последние годы связь между применением БПВП и злокачественными новообразованиями кожи привлекает все большее внимание [37]. Повышенный риск возникновения как меланомы, так и немеланомного рака кожи был отмечен у больных РА, получавших ГИБП, в частности иФНОα [38]. Тем не менее существенных различий по риску немеланомного рака кожи между различными группами ГИБП не наблюдалось, в то время как на фоне лечения иJAK он был выше, чем при назначении иФНОα [27, 31]. Однако, по мнению экспертов EULAR, данные результаты следует интерпретировать с осторожностью 18]. Оценка риска развития злокачественных новообразований при лечении БПВП, особенно иJAK, требует длительного наблюдения. Следовательно, хорошо контролируемое проспективное исследование, исключающее курение и другие факторы риска рака, а также региональные особенности, было бы ценным для понимания этого риска [39].

**Кардиоваскулярный риск**

В предыдущем систематическом обзоре EULAR особое внимание уделялось сердечно-сосудистым осложнениям (ССО) и венозным тромбоэмболиям (ВТЭ), главным образом в связи с опасениями по поводу безопасности после публикации результатов исследования ORAL [35, 40]. Впоследствии было проведено несколько наблюдательных исследований, направленных на решение этих проблем и получение доказательств на основе реальной клинической практики (табл. 4).

Данные большинства наблюдательных исследований указывают на отсутствие повышенного риска серьезных ССО при лечении иJAK по сравнению с ГИБП. В то же время в двух работах сообщалось о повышенном риске ССО при использовании иJAK по сравнению с иФНОα и иИЛ6 [12, 33]. У пациентов, получающих иJAK, могут иметь место бо́льшие продолжительность и тяжесть заболевания на момент начала лечения, что потенциально увеличивает общий сердечно-сосудистый риск в этой популяции. Применение иJAK у пациентов с факторами риска остается общим решением врача и информированного больного, учитывая умеренное повышение риска, наблюдаемое у лиц с сердечно-сосудистым анамнезом.

**Тромбоэмболические осложнения**

Одним из важных сигналов в отношении безопасности, на котором акцентировано внимание в обзоре литературы 2022 г., был повышенный риск развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ) при приеме высоких доз ТОФА, выявленный главным образом в исследовании ORAL [35]. В связи с этим регулирующие органы рекомендовали проявлять осторожность при назначении иJAK, особенно пациентам с факторами риска ВТЭ [51]. Впоследствии повышение этого риска было подтверждено в исследованиях реальной клинической практики (см. табл.4). Причина этого явления остается неясной, и будущие исследования должны быть направлены на понимание основного механизма/этиологии отмеченной взаимосвязи.

**Перфорация органов желудочно-кишечного тракта**

Риск перфорации желудочно-кишечного тракта на фоне применения иJAK по сравнению с другими ГИБП оценивали в двух исследованиях. Показано, что при назначении иJAK риск увеличивается как в целом, так и у каждого препарата в отдельности (ТОФА, БАРИ, УПА) [52, 53], однако оба исследования имели высокую вероятность систематической ошибки.

**Заключение**

Таким образом, отмечается заметный рост числа исследований, в которых оценивается безопасность применения ГИБП/тсБПВП у больных РА. Примечательно, что абсолютное большинство этих исследований являются обсервационными, т. е. включают невыбранные популяции пациентов, наблюдавшихся в течение длительного времени. Именно наблюдательные исследования служат основным источником доказательств для

**Таблица 4. Риск развития серьезных ССО и ВТЭ при использовании различных БПВП**
**Table 4. Risk of major cardiovascular events and VTE with the use of various DMARDs**

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| | | **ССО** | | |
| T. Frisell и соавт., 2023 [7] | Регистр ARTIS | АДА<br>ИНФ<br>ЦЗП<br>ГЛМ<br>АБЦ<br>РТМ<br>ТЦЗ<br>САР<br>БАРИ<br>ТОФА | ЭТЦ | 1,12 (0,89–1,41)<br>1,00 (0,72–1,39)<br>1,31 (0,99–1,73)<br>1,14 (0,82–1,58)<br>1,14 (0,87–1,48)<br>1,27 (1,04–1,55)<br>0,97 (0,70–1,33)<br>Н. д.<br>0,83 (0,49–1,42)<br>0,78 (0,31–1,99) |
| C.C. Mok и соавт., 2024 [12] | Гонконгский регистр | иJAK | иФНОα | 2,09 (1,10–3,95) |
| H.K. Min и соавт., 2023 [31] | Ретроспективное наблюдательное | иJAK (наивные)<br>иJAK (пролеченные) | иФНОα | 0,69 (0,42–1,14)<br>0,84 (0,70–1,00) |
| S. Yoshida и соавт., 2023 [33] | Мультицентровое когортное | иJAK | иИЛ6 | 3,03 (0,77–15,21) |
| E. d'Andrea и соавт., 2022 [41] | Ретроспективное когортное | ГКХ | МТ | 1,07 (0,97–1,18) |
| Y. Huang и соавт., 2024 [42] | Ретроспективное случай-контроль | иФНОα + МТ<br>Не иФНОα + МТ<br>сБПВП + МТ<br>иФНОα<br>Не иФНОα<br>сБПВП | МТ | 1.30 (0.578–2.952)<br>0,84 (0,157–4,547)<br>0,85 (0,375–1,97)<br>1,37 (0,627–3,032)<br>0,92 (0,299–2,859)<br>1,55 (0,766–3,144) |
| H. Bower и соавт., 2023 [43] | Шведский ревматологический регистр | иJAK<br>ТОФА<br>БАРИ<br>УПА<br>Не иФНОα | иФНОα | 0,71 (0,51–0,99)<br>0,78 (0,39–1,55)<br>0,70 (0,49–1,01)<br>Н. д.<br>0,98 (0,78–1,23) |
| X.N. Ma и соавт., 2024 [44] | Когортное | ТОФА | АДА | 0,99 (0,760–1,303) |
| L. Hoisnard и соавт., 2023 [45] | Национальное когортное | иJAK | АДА | 1,0 (0,7–1,5) |
| Y.K. Song и соавт., 2023 [46] | Национальное когортное | иJAK | ГИБП | 1,28 (0,53–3,11) |
| Y. Meissner и соавт., 2023 [47] | Регистр RABBIT | иJAK<br>Другие ГИБП<br>сБПВП | иФНОα | 0,89 (0,52–1,52)<br>0,76 (0,45–1,27)<br>1,36 (0,85–2,19) |
| | | **ВТЭ** | | |
| C.C. Mok и соавт., 2024 [12] | Гонконгский регистр | иJAK | иФНОα | 3,90 (0,20–78,1) |
| Y.F. Fang и соавт., 2022 [26] | Ретроспективное когортное | иJAK | иФНОα | 0,65 (0,25–1,70) |
| H.K. Min и соавт., 2023 [31] | Ретроспективное наблюдательное | иJAK (наивные)<br>иJAK (пролеченные) | иФНОα | 1,46 (0,70–3,03)<br>1,35 (0,92–1,97) |

*Продолжение табл. 4*

| Источник | Вид исследования | Исследуемый препарат | Контроль | Скорректированное ОР/ОШ (95% ДИ) |
|---|---|---|---|---|
| L. Hoisnard и соавт., 2023 [45] | Национальное когортное | иJAK | АДА | 1,1 (0,7–1,6) |
| V. Molander и соавт., 2023 [48] | Шведский ревматологический регистр | РТМ<br>иИЛ6<br>АБЦ<br>иJAK | иФНОα | 0,94 (0,74–1,20)<br>1,25 (0,94–1,67)<br>0,89 (0,66–1,21)<br>1,73 (1,24–2,42) |
| A. Goldman и соавт., 2024 [49] | Ретроспективное | иJAK | ГИБП | 2,11 (1,97–2,25) |
| R. Sakai и соавт., 2024 [50] | Ретроспективное популяционное | иJAK | иФНОα | 2,08 (1,47–2,93) |

оценки безопасности лекарственных средств, особенно для выявления исходов, встречающихся редко или развивающихся в течение продолжительного времени [54]. Обращает на себя внимание то, что во многих работах анализ безопасности выполнен с применением баз данных страховых претензий, что создает значительные методологические ограничения, учитывая недостаточную клиническую детализацию, потенциальные неточности кодирования и неполное выявление нежелательных явлений, присущие таким материалам. В идеале гибридный подход, сочетающий методологическую строгость рандомизированных контролируемых исследований с внешней валидностью наблюдательных работ, обеспечил бы наиболее всестороннюю оценку безопасности лечения.

В целом основные выводы, базирующиеся на анализе последних данных литературы, подтверждают формирующийся консенсус относительно профилей безопасности тсБПВП и ГИБП при лечении РА – эти препараты могут безопасно применяться в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Олюнин ЮА, Белов БС, Зоткин ЕГ, Лила АМ. Современная противовоспалительная терапия ревматоидного артрита: вопросы эффективности (по материалам EULAR 2025). Современная ревматология. 2026;20(4):106-112.
Olyunin YuA, Belov BS, Zotkin EG, Lila AM. Current anti-inflammatory therapy for rheumatoid arthritis: efficacy issues (based on EULAR 2025 materials). *Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(4):106–112 (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2026-4-106-112.
2. Tanaka Y, Okuda K, Takeuchi Y, et al. Efficacy and tolerability of subcutaneously administered methotrexate including dose escalation in long-term treatment of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Mod Rheumatol*. 2023 Jul 4;33(4):680-689. doi: 10.1093/mr/roac103.
3. Shin A, Lee JH, Ha YJ, et al. Infectious risk of add-on leflunomide or tacrolimus versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a population-based cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2022 Aug:55:152019. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.152019.
4. Harigai M, Fujii T, Sakai R, et al. Risk of hospitalized infections in older elderly patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab or other biological/targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs: evaluation of data from a Japanese claims database. *Mod Rheumatol*. 2024 Feb 26;34(2): 287-296. doi: 10.1093/mr/road031.
5. Dieperink SS, Mehnert F, Nørgaard M, et al. Antirheumatic treatment, disease activity and risk of Staphylococcus aureus bacteraemia in rheumatoid arthritis: a nationwide nested case control study. *RMD Open*. 2022 Dec;8(2):e002636. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002636.
6. Lauper K, Kearsley-Fleet L, Galloway JB, et al. Evaluation of serious infections, including Mycobacterium tuberculosis, during treatment with biologic disease-modi fying anti-rheumatic drugs: does line of therapy matter? *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jul 1; 63(7):1957-1964. doi: 10.1093/rheumatology/kead515.
7. Frisell T, Bower H, Morin M, et al. Safety of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis as used in clinical practice: results from the ARTIS programme. *Ann Rheum Dis*. 2023 May;82(5):601-610. doi: 10.1136/ard-2022-223762.
8. Ota R, Hirata A, Hata T, et al. Incidence of serious infections in the working-age Japanese adult population with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-α inhibitors and interleukin-6 inhibitors: a nationwide retrospective cohort study. *Pharmacotherapy*. 2024 Jul;44(7):570-580. doi: 10.1002/phar.2946.
9. Bellan M, Scotti L, Ferrante D, et al. Risk of severe infection among rheumatoid arthritis patients on biological DMARDs: a population-based cohort study. *J Clin Med*. 2022 May 24;11(11):2955. doi: 10.3390/jcm11112955.
10. Dieperink SS, Nørgaard M, Mehnert F, et al. Rheumatoid arthritis and risk of osteoarticular infection and death following Staphylococcus aureus bacteraemia: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Nov 1;63(11):2989-2996. doi: 10.1093/rheumatology/keae132.
11. Riek M, Scherer A, Möller B, et al. Serious infection risk of tofacitinib compared to biologics in patients with rheumatoid arthritis treated in routine clinical care. *Sci Rep*. 2023 Oct 18;13(1):17776. doi: 10.1038/s41598-023-44841-w.
12. Mok CC, So H, Yim CW, et al. Safety of the JAK and TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: real world data from the Hong Kong Biologics Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Feb 1;63(2):358-365. doi: 10.1093/rheumatology/kead198.
13. Uchida T, Iwamoto N, Fukui S, et al. Comparison of risks of cancer, infection, and MACEs associated with JAK inhibitor and TNF inhibitor treatment: a multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Oct 3;62(10):3358-3365. doi: 10.1093/rheumatology/kead079.
14. Choi SR, Shin A, Ha YJ, et al. Comparative risk of infections between JAK inhibitors versus TNF inhibitors among patients with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2023 Jul 26;25(1):129. doi: 10.1186/s13075-023-03111-w.
15. Yoshida S, Miyata M, Suzuki E, et al. Incidence rates of infections in rheumatoid arthritis patients treated with Janus kinase or

interleukin-6 inhibitors: results of a retrospective, multicenter cohort study. *J Clin Med*. 2024 May 1;13:3000. doi: 10.3390/jcm13103000.
16. Jeong S, Choi S, Park SM, et al. Incident and recurrent herpes zoster for first-line bDMARD and tsDMARD users in seropositive rheumatoid arthritis patients: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jul 28;24(1):180. doi: 10.1186/s13075-022-02871-1.
17. Opdam MAA, Broeder ND, van den Bemt BJF, et al. Higher infection risk for JAK inhibitors tofacitinib and baricitinib compared to subcutaneous biological DMARDs. *Clin Rheumatol.* 2024 Jun;43(6):2133-2138. doi: 10.1007/s10067-024-06980-x.
18. Laskou F, Konzett V, Smolen JS, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2025 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2026 Apr 7:S0003-4967(26)00143-3. doi: 10.1016/j.ard.2026.02.024.
19. So MW, Kim AR, Lee SG. Drug Persistence and Incidence of Active Tuberculosis of Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors Versus Tocilizumab as the First-Line Biological Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Analysis. *Rheumatol Ther.* 2024 Aug;11(4):881-895. doi: 10.1007/s40744-024-00674-1.
20. Tsai JJ, Liu LT, Chen CH, et al. COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis with biologic or targeted synthetic DMARDs. *RMD Open.* 2023 Jul;9(3):e003038. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003038.
21. Singh N, Madhira V, Hu C, et al. Rituximab is associated with worse COVID-19 outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A retrospective, nationally sampled cohort study from the U.S. National COVID Cohort Collaborative (N3C). *Semin Arthritis Rheum.* 2023 Feb:58:152149. doi: 10.1016/j.smarthrit.2022.152149.
22. Simon TA, Suissa S, Boers M, et al. Malignancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept and other disease-modifying antirheumatic drugs: results from a 10-year international post-marketing study. *Semin Arthritis Rheum.* 2024 Feb:64:152240. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152240.
23. Choi B, Park HJ, Song YK, et al. The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Aug 9;24(1):191. doi: 10.1186/s13075-022-02868-w.
24. Sendaydiego X, Gold LS, Dubreuil M, et al. Use of biologic or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs and cancer risk. *JAMA Netw Open.* 2024 Nov 4;7(11):e2446336. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.46336.
25. Song YJ, Cho SK, You SH, et al. Association between malignancy risk and Janus kinase inhibitors versus tumour necrosis factor inhibitors in Korean patients with rheumatoid arthritis: a nation wide population-based study. *RMD Open*. 2022 Dec;8(2):e002614. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002614.
26. Fang YF, Liu JR, Chang SH, et al. Comparative safety of Janus kinase inhibitors and tumor necrosis factor inhibitors in patients undergoing treatment for rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2022 Nov;25(11):1254-1262. doi: 10.1111/1756-185X.14414.
27. Huss V, Bower H, Hellgren K, et al. Cancer risks with JAKi and biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis: a national real-world cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jul;82(7):911-919. doi: 10.1136/ard-2022-223636.
28. Molina-Collada J, Alonso F, Otero L, et al. Cancer risk with biologic and targeted synthetic DMARDs in patients with rheumatic diseases and previous malignancies: results from the BIOBADASER register. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Feb:64:152341. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152341.
29. Seror R, Lafourcade A, De Rycke Y, et al. Risk of malignancy in rheumatoid arthritis patients initiating biologics: an historical propensity score matched cohort study within the French nationwide healthcare database. *RMD Open*. 2022 Jun;8(2):e002139. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002139.
30. Westermann R, Cordtz RL, Duch K, et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with Janus kinase inhibitors: a nationwide Danish register-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2024 Jan 4;63(1):93-102. doi: 10.1093/rheumatology/kead163.
31. Min HK, Kim H, Jeong HJ, et al. Risk of cancer, cardiovascular disease, thromboembolism, and mortality in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors: a real-world retrospective observational study using Korean health insurance data. *Epidemiol Health*. 2023:45:e2023045. doi: 10.4178/epih.e2023045.
32. Huss V, Bower H, Wadstrom H, et al. Short- and longer-term cancer risks with biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs as used against rheumatoid arthritis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 May 5;61(5):1810-1818. doi: 10.1093/rheumatology/keab570.
33. Yoshida S, Miyata M, Suzuki E, et al. Safety of JAK and IL-6 inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter cohort study. *Front Immunol*. 2023 Oct 2:14:1267749. doi: 10.3389/fimmu.2023.1267749.
34. Lee H, Chen SK, Gautam N, et al. Risk of malignant melanoma and non-melanoma skin cancer in rheumatoid arthritis patients initiating methotrexate versus hydroxychloroquine: a cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2023 Jan;41(1):110-117. doi: 10.55563/clinexprheumatol/staplf.
35. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927.
36. Curtis JR, Yamaoka K, Chen YH, et al. Malignancy risk with tofacitinib versus TNF inhibitors in rheumatoid arthritis: results from the open-label, randomised controlled ORAL Surveillance trial. *Ann Rheum Dis.* 2023 Mar;82(3):331-343. doi: 10.1136/ard-2022-222543.
37. Shasti-Nazem B, Chandra S, Strouse J, Singh N. Treatment of Persons with Rheumatoid Arthritis with a History of Cancer. *Curr Rheumatol Rep.* 2025 Aug 11;27(1):34. doi: 10.1007/s11926-025-01200-0.
38. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210708.
39. Rop M, Maposa I, Young T, Machekano R. Causal estimation of time-varying treatments in observational studies: a scoping review of methods, applications, and missing data practices. *BMC Med Res Methodol.* 2025 Aug 27;25(1):202. doi: 10.1186/s12874-025-02633-y.
40. Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Jan;82(1):107-118. doi: 10.1136/ard-2022-223357.
41. D'Andrea E, Desai RJ, He M, et al. Cardiovascular risks of hydroxychloroquine vs methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Jul 5;80(1):36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.039.
42. Huang Y, Agarwal SK, Chatterjee S, et al. Risk of incident cardiovascular events with disease-modifying anti-rheumatic drugs among adults with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Clin Rheumatol.* 2024 Jan;43(1):103-116. doi: 10.1007/s10067-023-06709-2.
43. Bower H, Frisell T, di Giuseppe D, et al. Are JAKis more effective among elderly patients with RA, smokers and those with higher cardiovascular risk? A comparative effectiveness study of b/tsDMARDs in Sweden. *RMD Open*. 2023 Dec 26;9(4):e003648. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003648.
44. Ma XN, Shi MF, Wang SI, et al. Risk of dyslipidemia and major adverse cardiac events with tofacitinib versus adalimumab in rheumatoid arthritis: a real-world cohort study from 7580 patients. *Front Pharmacol.* 2024 May 31:15:1370661. doi: 10.3389/fphar.2024.1370661.
45. Hoisnard L, Pina Vegas L, Dray-Spira R,

et al. Risk of major adverse cardiovascular and venous thromboembolism events in patients with rheumatoid arthritis exposed to JAK inhibitors versus adalimumab: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):182-188. doi: 10.1136/ard-2022-222824.
46. Song YK, Lee G, Hwang J, et al. Cardiovascular risk of Janus kinase inhibitors compared with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis without underlying cardiovascular diseases: a nationwide cohort study. *Front Pharmacol.* 2023 Oct 30:14:1165711. doi: 10.3389/fphar.2023.1165711.
47. Meissner Y, Schäfer M, Albrecht K, et al. Risk of major adverse cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic, biologic and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: observational data from the German RABBIT register. *RMD Open*. 2023 Oct;9(4):e003489. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003489.
48. Molander V, Bower H, Frisell T, et al. Venous thromboembolism with JAK inhibitors and other immune-modulatory drugs: a Swedish comparative safety study among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023 Feb;82(2):189-197. doi: 10.1136/ard-2022-223050.
49. Goldman A, Galper BL, Druyan A, et al. Adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients treated with JAK inhibitors: An analysis of postmarketing spontaneous safety reports. *Semin Arthritis Rheum*. 2024 Aug:67:152461. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152461.
50. Sakai R, Tanaka E, Inoue E, Harigai M. Increased risk of cardiovascular events under the treatments with Janus kinase inhibitors versus biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective longitudinal population-based study using the Japanese health insurance database. *RMD Open*. 2024 Jun 17;10(2):e003885. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003885.
51. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki
52. Goldman A, Raschi E, Druyan A, et al. Gastrointestinal Perforations Associated With JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System. *United European Gastroenterol J*. 2025 May;13(4):566-575. doi: 10.1002/ueg2.12736.
53. Hoisnard L, Meyer A, Dray-Spira R, et al. Risk of Gastrointestinal Perforation in Patients With Rheumatic Diseases Exposed to Janus Kinase Inhibitors Versus Adalimumab: A Nationwide Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Sep;76(9):1364-1376. doi: 10.1002/art.42862.
54. Hannan EL. Randomized clinical trials and observational studies: guidelines for assessing respective strengths and limitations. *JACC Cardiovasc Interv*. 2008 Jun;1(3):211-7. doi: 10.1016/j.jcin.2008.01.008.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.05.2026/23.06.2026/27.06.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (№ государственного задания РК 125020501433-4).

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

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

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

Олюнин Ю.А. https://orcid.org/0000-0002-8665-7980
Белов Б.С. https://orcid.org/0000-0001-7091-2054
Зоткин Е.Г. https://orcid.org/0000-0002-4579-2836
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080

BY 4.0



ОБЗОРЫ / REVIEWS

# Эволюция класса нестероидных противовоспалительных препаратов: от преодоления коморбидных рисков к новым граням терапевтического потенциала

**Алексеева Л.И.[1,2], Таскина Е.А.[1], Лила А.М.[1,2], Соловьев А.П.[3]**

*[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;*
*[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; [3]АО «Акрихин», Москва*
*[1]Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;*
*[3]Россия, 142450, Московская область, Старая Купавна, ул. Кирова, 29*

*Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) традиционно ассоциировано с лечением боли и воспаления в ревматологии и неврологии, однако сегодня открываются новые грани клинического потенциала этого класса лекарств. Современные исследования выходят за рамки рутинной анальгетической терапии: изучаются возможности использования НПВП в качестве противоопухолевых средств (через индукцию апоптоза опухолевых клеток), антимикробных агентов и ингибиторов дипептидилпептидазы 4 для регуляции метаболизма глюкозы. В то же время ключевым вектором развития класса НПВП остается преодоление класс-специфических рисков со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы путем создания инновационных пролекарственных форм. Ярким примером эволюции класса профенов стал пелубипрофен (Пелубио), сочетающий в себе форму пролекарства и умеренную селективность в отношении циклооксигеназы 2 с подавлением сигнального пути TAK1-IKK-NF-κB на транскрипционном уровне. При сопоставимой с традиционными НПВП эффективности при контроле хронической (остеоартрит, боль в спине, ревматоидный артрит) и острой боли данный подход продемонстрировал значительное снижение частоты осложнений со стороны ЖКТ.*

***Ключевые слова:*** *нестероидные противовоспалительные препараты; пролекарства; сигнальный путь NF-κB; пелубипрофен; коморбидный риск; безопасность.*
***Контакты:*** *Людмила Ивановна Алексеева;* ***dr.alekseeva@gmail.com***
***Для цитирования:*** *Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Лила АМ, Соловьев АП. Эволюция класса нестероидных противовоспалительных препаратов: от преодоления коморбидных рисков к новым граням терапевтического потенциала. Современная ревматология. 2026;20(5):139–145. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-139-145*

# *Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from overcoming comorbidity-related risks to new dimensions of therapeutic potential*

***Alekseeva L.I.[1,2], Taskina E.A.[1], Lila A.M.[1,2], Solovyev A.P.[3]***

*[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; [2]Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; [3]AKRIKHIN JSC, Moscow*
*[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; [2]2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;*
*[3]29, Kirova Street, Staraya Kupavna, Moscow Region 142450, Russia*

*The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) has traditionally been associated with the treatment of pain and inflammation in rheumatology and neurology; however, new aspects of the clinical potential of this drug class are now emerging. Current research extends beyond routine analgesic therapy, exploring the potential use of NSAIDs as antitumor agents (through induction of tumor cell apoptosis), antimicrobial agents, and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors for the regulation of glucose metabolism. At the same time, overcoming class-specific gastrointestinal (GI) and cardiovascular risks through the development of innovative prodrug formulations remains a key direction in the evolution of NSAIDs. Pelubiprofen (Pelubio) is a striking example of the evolution of the profen class, combining a prodrug formulation and moderate cyclooxygenase 2 selectivity with suppression of the TAK1-IKK-NF-κB signaling pathway at the transcriptional level. With efficacy comparable to that of conventional NSAIDs in controlling chronic pain (osteoarthritis, back pain, rheumatoid arthritis) and acute pain, this approach has demonstrated a significant reduction in the frequency of GI complications.*

***Keywords:*** *nonsteroidal anti-inflammatory drugs; prodrugs; NF-κB signaling pathway; pelubiprofen; comorbidity-related risk; safety.*
***Contact:*** *Lyudmila Ivanovna Alekseeva;* ***dr.alekseeva@gmail.com***
***For citation:*** *Alekseeva LI, Taskina EA, Lila AM, Soloviev AP. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: from overcoming comorbidity-related risks to new dimensions of therapeutic potential. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5): 139–145 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-139-145*

В настоящее время нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) входят в число наиболее популярных лекарств во всем мире, на долю которых приходится примерно 5% всех назначений [1, 2]. Традиционно НПВП классифицировали на основе их химических характеристик и подразделяли на производные салициловой, уксусной, еноловой, антраниловой или пропионовой кислот. Позже их стали группировать в зависимости от избирательности в ингибировании фермента простагландин-эндопероксид синтазы/циклооксигеназы (ЦОГ), который является основной мишенью этих препаратов. Кроме того, была разработана классификация НПВП на основе периода полувыведения, в которой они были разделены на короткодействующие (период полувыведения – около 6 ч) и длительно действующие (период полувыведения – более 10 ч), в частности, напроксен, целекоксиб. Препараты с коротким периодом полувыведения (ибупрофен), характеризующиеся быстрым началом действия, подходят для лечения острой боли, а с более длительным периодом полувыведения – для лечения хронических состояний. Свыше 90% НПВП прочно связываются с белками плазмы и обычно демонстрируют хорошую биодоступность при пероральном, подкожном и внутримышечном введении. Интерес к НПВП существенно возрос после открытия механизма их действия, что сопровождалось разработкой новых препаратов этой группы.

Благодаря болеутоляющему, жаропонижающему, противовоспалительному действию НПВП широко используются для лечения боли, лихорадки и воспаления при ревматоидном артрите (РА), остеоартрите (ОА), неспецифической боли в спине (НБС) и дисменорее [3], а также в спортивной медицине [4]. Открытие новых множественных эффектов НПВП привело к их применению для лечения других серьезных заболеваний [1]. Обладая способностью ингибировать ЦОГ и снижать уровень простагландинов (ПГ), НПВП приобретают огромное значение как противораковые средства нового поколения [5]. Помимо ингибирования ЦОГ2, коксибы и стандартные НПВП могут индуцировать апоптоз опухолевых клеток, снижать регуляцию рецептора эпидермального фактора роста, ослаблять неоангиогенез, оказывая химиопрофилактическое и терапевтическое действие в отношении различных видов рака [6]. Имеются определенные доказательства снижения риска развития рака при длительном приеме НПВП, а также регрессии опухолевой массы при их комбинации с химиотерапией, что тоже указывает на профилактический и терапевтический потенциал этих препаратов [6].

НПВП эффективны и при других клинических состояниях. Так, мефенаминовая кислота применяется в комплексной терапии шистосомоза [7], изучалось использование ряда НПВП для борьбы с грибковыми инфекциями. Так, A.O. Ogundeji и соавт. [8] показали, что аспирин и ибупрофен способствуют клеточному стрессу и повреждению мембран при заболеваниях, вызванных криптококками. Исследовались также возможности НПВП в качестве ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП4) при лечении сахарного диабета. Наиболее многообещающим признан пироксикам, который, прочно связываясь с активным центром ДПП4, ингибирует его ферментативную активность, предотвращая деградацию инкретиновых гормонов, и может рассматриваться как альтернативная стратегия регулирования метаболизма глюкозы при сахарном диабете [9].

Некоторые исследователи предлагают классифицировать эффект НПВП на основе субклеточных мишеней. Выделяют два наиболее широко признанных механизма действия НПВП – ЦОГ-зависимый и ЦОГ-независимый. Первый механизм хорошо изучен и связан с воздействием НПВП на выработку и количество простаноидов (основных медиаторов воспаления) для регуляции воспаления тканей [10, 11], второй – с токсическим действием НПВП на клетки, особенно на субклеточные структуры (митохондрии) [12, 13].

Антиноцицептивные, противовоспалительные и противоопухолевые свойства обусловили широкое использование НПВП в клинической практике, однако эти препараты могут вызывать и множественные нежелательные явления (НЯ). Действие НПВП на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), сердце, печень, почки, дыхательные пути и мозг опосредуется в основном через ЦОГ-зависимую модуляцию простаноидов и изменение функциональной целостности митохондрий, что приводит к генерации митохондриального окислительного стресса, деполяризации митохондриального трансмембранного потенциала и, как следствие, к гибели клеток [14, 15]. Поэтому возникла необходимость в относительно безопасных препаратах, которые могли бы предотвращать риск развития тяжелых НЯ, особенно у пожилых пациентов.

В последние годы предложены новые или альтернативные стратегии применения НПВП, например химическая модификация, фармакофорная модификация для уменьшения числа НЯ без влияния на эффективность терапии. Так называемые пролекарства представляют собой биообратимые производные фармакологически активных веществ, подвергающихся химической трансформации и/или ферментативному расщеплению *in vivo* с высвобождением исходного лекарственного средства, которое затем проявляет фармакологическое действие [16]. Например, три НПВП (ибупрофен, диклофенак и флурбипрофен) были конъюгированы с сульфонамидами. Синтезированные пролекарства обладали меньшим ульцерогенным эффектом, чем исходные НПВП, и лучшими показателями анальгетической и противовоспалительной активности [17].

В дальнейшем пролекарства НПВП разрабатывались в виде конъюгатов, содержащих фрагменты, обеспечивающие антиоксидантную активность, повышение водорастворимости и растворимости, высвобождение NO, сероводорода ($H_2S$) и адресную доставку [18]. Наряду с NO $H_2S$ играет важную роль в защите слизистой оболочки, ингибируя адгезию лейкоцитов к сосудистому эндотелию, нейтрализуя желудочную кислоту и усиливая кровоток в слизистой оболочке желудка. На основе этих данных был создан ряд НПВП, высвобождающих $H_2S$ (НПВП с высокой активностью), часть из этих молекул уже прошла клинические испытания, например напроксен, высвобождающий $H_2S$, ATB-346 [19]. Сообщается также, что НПВП с высоким содержанием $H_2S$, включая сулиндак, ибупрофен и аспирин, обладают противораковыми свойствами. Кроме того, NBS-1120, который одновременно высвобождает $H_2S$, NO и аспирин, оказывает наиболее мощное противораковое действие [20]. Поскольку $H_2S$ связан с сердечно-сосудистым гомеостазом и нормальной физиологией почек, пролекарства $H_2S$ могут быть эффективны при сердечно-сосудистых заболеваниях и почечной недостаточности [21].

**Таблица 1. Ключевые исследования пелубипрофена**
**Table 1. Key studies of pelubiprofen**

| Источник | Дизайн/популяция | Сравнение | Основные результаты |
|---|---|---|---|
| J.S. Shin и соавт., 2011 [23] | Экспериментальная работа: LPS-индуцированные макрофаги RAW 264.7 и каррагинановый отек лапы у крыс | Пелубипрофен *in vitro* – 15–60 мкМ, *in vivo* – 25 и 100 мг/кг | $IC_{50}$ ЦОГ1 – 10,66±0,99 мкМ, ЦОГ2 – 2,88±1,01 мкМ; подавление TAK1-IKK-NF-κB; снижение уровня медиаторов воспаления |
| B.J. Shin и соавт., 2012 [32] | 4-недельное многоцентровое двойное слепое РКИ, пациенты с хронической НБС (n=263) | Пелубпрофен 30 мг 3 раза в сутки против ацеклофенака 100 мг 2 раза в сутки | Динамика боли – 30,0±19,85 против 28,88±17,86 мм (p=0,6764); улучшение –85,4% против 80,4%; НЯ –28,57% против 28,46% |
| J.Y. Shin и соавт., 2020 [33] | 4-недельное двойное слепое РКИ, пациенты с симптоматическим ОА коленного сустава (n=191) | Пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки против ацеклофенака 100 мг 2 раза в сутки | Боль –57,9→35,9 мм против 56,3→34,4 мм; WOMAC – без значимых различий; НЯ –11% против 27%; НЯ со стороны ЖКТ – 3% против 11% |
| I.A. Choi и соавт., 2014 [34] | 6-недельное многоцентровое двойное слепое РКИ, пациенты с РА (n=145) | Пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки против целекоксиба 200 мг 2 раза в сут | Боль – 26,2±19,5 мм против 21,2±20,8 мм; HAQ – 0,2 в обеих группах; НЯ – 50,6% против 36,8% (p=0,09) |
| Y.J. Son и соавт., 2023 [27] | Два независимых рандомизированных открытых однократных перекрестных исследования у здоровых добровольцев | Пелубипрофен трометамин 25 или 30 мг против пелубипрофена 30 мг | 25 мг трометамина биоэквивалентны 30 мг пелубипрофена; максимум ингибиции ЦОГ2 ($I_{max}$) – около 84–88% |
| A.S. Jang и соавт., 2025 [24] | Многоцентровое двойное слепое РКИ фазы III, пациенты с ИВДП с температурой тела 38,0 °C (n=181) | Пелубипрофен 30 мг однократно против локсопрофена 60 мг однократно | Снижение аксиллярной температуры через 4 ч – 1,61±0,62 против 1,69±0,62 °C; НЯ редкие, профиль сопоставим |

**Примечание.** РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; HAQ (Health Assessment Questionnaire) – опросник для оценки состояния здоровья пациента с РА.

НПВП обладают класс-специфическими НЯ, которые включают поражения ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и почек; при регулярном применении частота жизнеугрожающих событий, таких как ЖКТ-кровотечения или тромбоэмболические осложнения, составляет 0,5–2 случая на 100 пациенто-лет [22]. В связи с этим разработка новых НПВП актуальна не потому, что существующие препараты лишены эффективности, а потому, что для всего класса остается нерешенным вопрос оптимального баланса пользы и риска.

Появление препарата пелубипрофена (Пелубио) рассматривается как попытка улучшить профиль безопасности внутри уже известной группы профенов. Фармакологически пелубипрофен относится к производным 2-арилпропионовой кислоты, т. е. к той же широкой группе, что и ибупрофен, кетопрофен, декскетопрофен и напроксен, и рекомендуется для лечения боли при ревматических заболеваниях, прежде всего ОА и РА, а также для симптоматического лечения НБС. Пелубипрофен – 2-[4-(оксоциклогексилиденметил)фенил]пропионовая кислота – синтезирован в лаборатории Daewon Pharmaceuticals. Препарат был одобрен Министерством безопасности пищевых продуктов и лекарственных средств Кореи для облегчения симптомов ОА в 2007 г., БНС в 2010 г. и РА в 2012 г. Доклинические исследования продемонстрировали жаропонижающую эффективность пелубипрофена, показав, что ингибирующие концентрации для анальгетического и жаропонижающего эффектов сопоставимы [23, 24]. В России препарат Пелубио® зарегистрирован в 2024 г. [25].

Пелубипрофен – НПВП, структурно и фармакологически родственный ибупрофену, с таким же широким спектром показаний к применению, зарегистрированным в стране разработки. Его особенностью является пролекарственная природа. В отличие от ряда упомянутых выше НПВП, пелубипрофен не расщепляется до действующего вещества, а проходит модификацию до ряда метаболитов, обладающих большей активностью. Его ключевым активным метаболитом является транс-алкоголь форма [25, 26]. Противовоспалительная и анальгетическая активность пелубипрофена, как и других НПВП, традиционно связана со способностью снижать синтез ПГ путем ингибирования активности ЦОГ. По данным J.S. Shin и соавт. [23], пелубипрофен ингибирует ЦОГ2 в большей степени, чем ЦОГ1: 50% ингибирующая концентрация ($IC_{50}$) составила 2,88±1,01 и 10,66±0,99 мкмоль соответственно. Это позволяет относить его к умеренно ЦОГ2-селективным, но не к высокоселективным коксибам.

Относительно недавно был обнаружен противовоспалительный механизм, не связанный с ингибированием синтеза ПГ. Изучение молекулярного механизма модуляции воспалительных медиаторов пелубипрофеном проводилось на макрофагах, индуцированных бактериальными липополисахаридами (ЛПС), и в модели острого воспаления у крыс, вызванного каррагинаном. В ЛПС-индуцированных макрофагах RAW 264.7 (клеточная линия макрофагов) пелубипрофен дозозависимо уменьшал продукцию $ПГЕ_2$ и NO, снижал экспрессию ЦОГ2, индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), фактора некроза опухоли α, интерлейкина (ИЛ) 1β

и ИЛ6 на транскрипционном уровне в клетках RAW 264.7. Кроме того, пелубипрофен ослаблял индуцированную ЛПС транскрипционную активность и активность связывания ДНК NF-κB, что сопровождалось параллельным снижением деградации и фосфорилирования ингибиторного κBα (IκBα) и, следовательно, уменьшением ядерной транслокации NF-κB. Помимо этого, пелубипрофен ингибировал вызванное ЛПС фосфорилирование IKKβ и активацию киназой 1 трансформирующего фактора роста β (TAK1). В животной модели каррагинанового воспаления введение пелубипрофена сопровождалось уменьшением отека, нейтрофильной инфильтрации, продукции $ПГЕ_2$ и ядерной транслокации p65, субъединицы NF-κB в воспаленной лапе. Таким образом, авторы продемонстрировали, что пелубипрофен участвует в двойном ингибировании активности ЦОГ и пути TAK1-IKK-NF-κB, что является молекулярной основой его противовоспалительных свойств [23].

По данным, приведенным в работе А.Е. Каратеева [22], после перорального приема пелубипрофен хорошо абсорбируется; $C_{max}$ достигается примерно через 2 ч, связывание с альбумином плазмы составляет 98,9%, а метаболиты выводятся преимущественно почками и через кишечник в течение суток. Y.J. Son и соавт. [27], которые также изучали фармакокинетику пелубипрофена, показали, что период его полувыведения составлял примерно 1 ч, а время достижения максимальной концентрации – 20–30 мин. В том же исследовании отмечено, что снижение уровня $ПГЕ_2$ на фоне применения препарата начинается уже примерно через 5 мин, а максимальное ингибирование ЦОГ2 достигается к 30-й минуте. По-видимому, именно совокупность эффектов исходного вещества и его активных метаболитов обеспечивает комбинацию быстрого начала действия и его достаточную продолжительность.

НПВП обладают противовоспалительными, анальгетическими и жаропонижающими свойствами, что делает их незаменимыми для облегчения симптомов (лихорадка, головная боль, боль в горле и мышечная боль) при острых инфекциях верхних дыхательных путей (ИВДП). В многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы III в параллельных группах с активным контролем был включен 181 взрослый пациент с лихорадкой, связанной с ИВДП (≥38,0 °C). Больные были случайным образом распределены в группы, получавшие пелубипрофен или локсопрофен, в соотношении 1:1. Пелубипрофен не уступал локсопрофену в снижении температуры тела и был безопасным и эффективным средством лечения ИВДП [24].

Первичная дисменорея – часто встречающееся гинекологическое заболевание, которое характеризуется спазматической болью внизу живота во время менструации при отсутствии выявляемой патологии органов малого таза. Распространенность дисменореи у менструирующих женщин составляет от 50 до 90%, при этом значительная часть пациенток испытывает симптомы от умеренной до тяжелой степени, требующие медикаментозного лечения [28]. Патофизиологически в этом процессе участвует избыточная выработка ПГ в матке во время менструации, особенно $ПГЕ_2$.

Пелубипрофен, обладающий относительно селективной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ2, продемонстрировал анальгетическую эффективность при острых болевых состояниях. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании фазы III 120 женщин в возрасте 19–44 лет с первичной дисменореей были рандомизированы на две группы: пелубипрофен в дозе 45 мг или соответствующее плацебо назначались при появлении умеренной или сильной менструальной боли. НЯ во время лечения наблюдались у 8,0 и у 8,9% женщин соответственно; все явления были от легкой до умеренной степени тяжести. Пелубипрофен в дозе 45 мг характеризовался превосходной кратковременной анальгетической эффективностью по сравнению с плацебо и в целом хорошо переносился женщинами с первичной дисменореей [29].

Пелубипрофен применяется при острой посттравматической боли. Исследование, проведенное в Южной Корее, включало 94 пациента, получавших суточную дозу препарата модифицированной формы в течение 3 дней. По итогам лечения разница в интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составила 27,9 мм в группе плацебо против 52,02 мм в группе пелубипрофена [30, 31].

Основные исследования пелубипрофена приведены в табл. 1.

При хронической НБС пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки сравнивали с ацеклофенаком 100 мг 2 раза в сутки в 4-недельном двойном слепом исследовании у 263 пациентов. Снижение боли по ВАШ 100 мм было сопоставимым: 30,0±19,85 и 28,88±17,86 мм, при этом пелубипрофен демонстрировал значимые преимущества по доменам интенсивности боли, влиянию на боль в положении стоя, сон, боль при путешествиях, а частота НЯ практически не различалась [32].

Наиболее важными для практического применения представляются данные, полученные при ОА. Так, в 4-недельном двойном слепом исследовании у 191 пациента пелубипрофен 30 мг 3 раза в сутки сопоставляли с ацеклофенаком 100 мг 2 раза в сутки. По динамике боли по ВАШ значимых различий между группами не выявлено. Оба препарата показали одинаковую эффективность, которая оценивалась по функциональному индексу WOMAC и потребности в парацетамоле, но пелубипрофен характеризовался меньшей частотой всех НЯ, которая составила 11%, по сравнению с ацеклофенаком – 27% (p=0,005) и меньшей частотой НЯ со стороны ЖКТ – 3 и 11% соответственно [33].

У 145 пациентов с РА, получавших стабильную базисную терапию, пелубипрофен сравнивался с целекоксибом в 6-недельном многоцентровом двойном слепом исследовании. Динамика боли по ВАШ, изменение HAQ и потребность в парацетамоле были сопоставимы, что подтверждало хорошую эффективность пелубипрофена, частота всех НЯ в обеих группах не различалась [34].

Эффективность и безопасность препарата Пелубио при ОА коленных суставов изучались в России в регистрационном открытом многоцентровом исследовании в сравнении с препаратом диклофенак (Вольтарен) в течение 42 дней у 138 больных, рандомизированных на две одинаковые группы. Основная группа получала пелубипрофен (суточная доза – 90 мг), группа сравнения – диклофенак (суточная доза – 100 мг). Оценка параметров эффективности: боли в целевом коленном суставе по ВАШ после прохождения 15 м по ровной поверхности, боли по ВАШ между 2-м и 6-м визитом, субшкалы WOMAC, эффекта терапии по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis

**Таблица 2. Частота НЯ при назначении пелубипрофена в долгосрочных исследованиях, n (%)**
**Table 2. Frequency of adverse events during pelubiprofen treatment in long-term studies, n (%)**

| НЯ | Исследование 1 | Исследование 2 |
|---|---|---|
| Нарушения со стороны ЖКТ | 5 (7,9) | 5 (7,1) |
| Отек | 0 | 1 (1,4) |
| Кожные изменения | 4 (6,3) | 2 (2,9) |
| Нарушения со стороны ЦНС | 1 (1,6) | 1 (1,4) |
| Другие | 2 (2,3) | 2 (2,9) |

**Примечание.** ЦНС – центральная нервная система.

Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) не выявила различий между группами, НЯ зарегистрированы у 16 пациентов в группе пелубипрофена и у 22 в группе диклофенака [25].

Ценным дополнением к доказательной базе препарата являются два долгосрочных многоцентровых исследования, включавших 72 и 63 пациента с РА, получавших пелубипрофен до 12 мес. Были отобраны пациенты, у которых в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) определялось прогрессирование боли в суставах продолжительностью >6 мес (боль, вызванная упражнениями, или боль при напряжении) в ≥3 локализациях и СОЭ (по Westergren) ≥31 мм/ч и которые не получали глюкокортикоиды. Оценка эффективности проводилась по достижению ответа ACR20. Доля пациентов с этим показателем возрастала до 28-й недели в одном исследовании и до 52-й недели в другом. Также каждую неделю отмечались уменьшение боли, улучшение общего состояния пациента и иммунологических показателей. Исследования продемонстрировали благоприятный профиль переносимости пелубипрофена (табл. 2), частота НЯ со стороны ЖКТ не превышала 8% [35].

Таким образом, сильная сторона доказательной базы эффективности препарата заключается в наличии результатов его длительного применения, нескольких двойных слепых исследований с активными неселективными и селективными препаратами сравнения при клинически значимых для ревматологии состояниях (ОА, РА и хронической НБС) при хорошем профиле безопасности.

Опыт применения пелубипрофена расширяется, вместе с тем некоторые ограничения доказательной базы – недостаточные данные оценки серьезных исходов со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистых и почечных исходов, – подчеркивают необходимость дальнейших исследований в российской популяции для подтверждения эффективности и безопасности пелубипрофена в клинической практике.

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2026 г. начато пострегистрационное трехцентровое исследование по оценке безопасности и эффективности препарата Пелубио®, таблетки 30 мг, в качестве симптоматической терапии у 80 пациентов с ОА крупных суставов в течение 45 дней. В качестве первичной конечной точки будет оценена общая частота НЯ на фоне терапии изучаемым препаратом, а в качестве вторичных конечных точек – параметры его эффективности, включая выраженность боли по ВАШ, функциональный индекс WOMAC и альгофункциональный индекс Лекена. Кроме того, будут изучены шкалы общего впечатления пациента об улучшении (Patient Global Impression-Improvement, PGI-I) и общего клинического впечатления врача об улучшении (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I). Указанные параметры эффективности применимы к оценке эффективности терапии как гонартроза, так и коксартроза. Это исследование дополнит доказательную базу препарата пелубипрофена для российской популяции.

Таким образом, появление препарата пелубипрофена расширяет возможности лечения боли и воспаления не только при ревматических заболеваниях, но и при других состояниях. Для российской ревматологической практики пелубипрофен представляет интерес как НПВП из группы профенов с умеренной ЦОГ2-селективностью и описанным противовоспалительным действием через ЦОГ- и NF-κB-связанные механизмы. Пелубипрофен продемонстрировал сопоставимую эффективность с рядом НПВП при ОА, РА и НБС и при этом более благоприятную переносимость. Накапливаются данные о безопасности и эффективности препарата у пациентов с коморбидной патологией.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020 Oct:180: 114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
2. Radi ZA, Khan KN. Cardio-renal safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Toxicol Sci.* 2019;44(6):373-391. doi: 10.2131/jts.44.373.
3. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1.
4. Lundberg TR, Howatson G. Analgesic and anti-inflammatory drugs in sports: implications for exercise performance and training adaptations. *Scand J Med Sci Sports.* 2018 Nov;28(11):2252-2262. doi: 10.1111/sms.13275.
5. Pantziarka P, Sukhatme V, Bouche G, et al. Repurposing Drugs in Oncology (ReDO) – diclofenac as an anti-cancer agent. *Ecancermedicalscience.* 2016 Jan 11:10:610. doi: 10.3332/ecancer.2016.610.
6. Zhang Z, Chen F, Shang L. Advances in antitumor effects of NSAIDs. *Cancer Manag Res.* 2018 Oct 15:10:4631-4640. doi: 10.2147/CMAR.S175212.
7. Lago EM, Silva MP, Queiroz TG, et al. Phenotypic screening of nonsteroidal anti-inflammatory drugs identified mefenamic acid as a drug for the treatment of schistosomiasis. *EBioMedicine.* 2019 May:43:370-379. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.04.029.
8. Ogundeji AO, Pohl CH, Sebolai OM. Repurposing of aspirin and ibuprofen as candidate anti-Cryptococcus drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Jul 22;60(8):4799-808. doi: 10.1128/AAC.02810-15.
9. Chittepu VCSR, Kalhotra P, Osorio-Gallardo T, et al. Repurposing of FDA-approved NSAIDs for DPP-4 inhibition as an alternative for diabetes mellitus treatment: computa-

tional and in vitro study. *Pharmaceutics*. 2019 May 17;11(5):238. doi: 10.3390/pharmaceutics11050238.
10. Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an under-recognized public health issue. *Cureus*. 2017 Apr 8;9(4):e1144. doi: 10.7759/cureus.1144.
11. Mitchell JA, Kirkby NS. Eicosanoids, prostacyclin and cyclooxygenase in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2019 Apr;176(8):1038-1050. doi: 10.1111/bph.14167.
12. Mazumder S, De R, Sarkar S, et al. Selective scavenging of intra-mitochondrial superoxide corrects diclofenac-induced mitochondrial dysfunction and gastric injury: a novel gastroprotective mechanism independent of gastric acid suppression. *Biochem Pharmacol*. 2016 Dec 1:121:33-51. doi: 10.1016/j.bcp.2016.09.027.
13. Mazumder S, De R, Debsharma S, et al. Indomethacin impairs mitochondrial dynamics by activating the PKC-p38-DRP1 pathway and inducing apoptosis in gastric cancer and normal mucosal cells. *J Biol Chem*. 2019 May 17;294(20):8238-8258. doi: 10.1074/jbc.RA118.004415.
14. Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016 Sep 28:354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857.
15. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2015 Aug;88(2):396-403. doi: 10.1038/ki.2015.101.
16. Peesa JP, Yalavarthi PR, Rasheed A, Mandava VBR. A perspective review on role of novel NSAID prodrugs in the management of acute inflammation. *J Acute Dis*. 2016;5(5):364-381. doi: 10.1016/j.joad.2016.08.002.
17. Makhija DT, Somani RR, Chavan AV. Synthesis and pharmacological evaluation of antiinflammatory mutual amide prodrugs. *Indian J Pharm Sci*. 2013 May;75(3):353-7. doi: 10.4103/0250-474X.117399.
18. Shah K, Gupta JK, Chauhan NS, et al. Prodrugs of NSAIDs: a review. *Open Med Chem J*. 2017 Nov 30:11:146-195. doi: 10.2174/1874104501711010146.
19. Wallace JL, Vaughan D, Dicay M, et al. Hydrogen sulfide-releasing therapeutics: translation to the clinic. *Antioxid Redox Signal*. 2018 Jun 1;28(16):1533-1540. doi: 10.1089/ars.2017.7068.
20. Zheng Y, Ji X, Ji K, Wang B. Hydrogen sulfide prodrugs – a review. *Acta Pharm Sin B*. 2015 Sep;5(5):367-77. doi: 10.1016/j.apsb.2015.06.004.
21. Pan LL, Qin M, Liu XH, Zhu YZ. The role of hydrogen sulfide on cardiovascular homeostasis: an overview with update on immunomodulation. *Front Pharmacol*. 2017 Sep 26:8:686. doi: 10.3389/fphar.2017.00686.
22. Каратеев АЕ. Новый представитель группы нестероидных противовоспалительных препаратов в терапевтическом арсенале российского врача: пелубипрофен. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2025;17(1):102-106.
Karateev AE. A new representative of the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the therapeutic arsenal of a Russian doctor: pelubiprofen. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2025;17(1):102-106. (In Russ.). doi: 10.14412/2074-2711-2025-1-102-106.
23. Shin JS, Baek SR, Sohn SI, et al. Anti-inflammatory effect of pelubiprofen, 2-[4-(oxocyclohexylidenemethyl)-phenyl]propionic acid, mediated by dual suppression of COX activity and LPS-induced inflammatory gene expression via NF-κB inactivation. *J Cell Biochem*. 2011 Dec;112(12):3594-603. doi: 10.1002/jcb.23290.
24. Jang AS, Kim SH, Lee SP, et al. The efficacy and safety of pelubiprofen in the treatment of acute upper respiratory tract infection: a multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority phase III clinical trial compared to loxoprofen. *J Clin Med*. 2025 Feb 21;14(5):1450. doi: 10.3390/jcm14051450.
25. Лила АМ, Парфенов ВА, Каратеев АЕ и др. Пелубипрофен – новый представитель класса нестероидных противовоспалительных препаратов для терапии боли в спине и болевого синдрома при ревматических поражениях скелетно-мышечного аппарата. Современная ревматология. 2025;19(1):116-123.
Lila AM, Parfenov VA, Karateev AE, et al. Pelubiprofen is a new member of the class of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of back pain and pain in rheumatic musculoskeletal disorders. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):116-123. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1-116-123.
26. Ryu JH, Kim JI, Kim HS, et al. Pharmacokinetic interactions between pelubiprofen and eperisone hydrochloride: a randomized, open-label, crossover study of healthy Korean men. *Clin Ther*. 2017 Jan;39(1):138-149. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.020.
27. Son YJ, Park MK, Park HJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of pelubiprofen tromethamine vs. pelubiprofen in healthy subjects. *Pharmaceutics*. 2023 Apr 19;15(4):1280. doi: 10.3390/pharmaceutics15041280.
28. Itani R, Soubra L, Karout S, et al. Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean J Fam Med*. 2022 Mar;43(2):101-108. doi: 10.4082/kjfm.21.0103.
29. Park JH, Lee I, Choo SP, et al. Efficacy and safety of pelubiprofen for primary dysmenorrhea: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover trial. *J Clin Med*. 2026 Mar 31;15(7):2658. doi: 10.3390/jcm15072658.
30. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03874247.
31. https://www.medicaltimes.com/Mobile/News/NewsView.html?ID=1134306.
32. Shin BJ, Kim TK, Baik JS, Shim DM. Comparison the safety and the efficacy between the group of using pelubiprofen tab. and the group of using aceclofenac tab. on back pain patients – multi institution, double blind, random sample. *J Korean Soc Spine Surg*. 2012;19(2):38-46. doi: 10.4184/jkss.2012.19.2.38.
33. Shin JY, Chang MJ, Kim MK, et al. Efficacy and safety of short-term use of a pelubiprofen CR and aceclofenac in patients with symptomatic knee osteoarthritis: a double-blinded, randomized, multicenter, active drug comparative, parallel-group, phase IV, non-inferiority clinical trial. *PLoS One*. 2020 Sep 29;15(9):e0238024. doi: 10.1371/journal.pone.0238024.
34. Choi IA, Baek HJ, Cho CS, et al. Comparison of the efficacy and safety profiles of a pelubiprofen versus celecoxib in patients with rheumatoid arthritis: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, phase III, non-inferiority clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Nov 18:15:375. doi: 10.1186/1471-2474-15-375.
35. Пелубио® (пелубипрофен) : сведения из регистрационного досье. РУ № ЛП-N(005121)-(РГ-RU) / ЛП-007713
Pelubio® (pelubiprofen): information from the registration dossier. RU № ЛП-N(005121)-(РГ-RU) / ЛП-007713

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.06.2026/28.08.2026/03.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья спонсируется компанией АО «Акрихин».

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

.

The article is sponsored by JSC Akrikhin.

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

Алексеева Л.И. https://orcid.org/0000-0001-7017-0898
Таскина Е.А. https://orcid.org/0000-0001-8218-3223
Лила А.М. https://orcid.org/0000-0002-6068-3080
Соловьев А.П. https://orcid.org/0009-0001-3407-7220

BY 4.0

ОБЗОРЫ / REVIEWS

# Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической скелетно-мышечной боли: целесообразный подход или порочная практика?

**Каратеев А.Е.**

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

*В современном мире насчитывается около 1,5 млрд пациентов с диагностированными ревматическими заболеваниями (РЗ). Большинство из них испытывают скелетно-мышечную боль (СМБ), которая вызывает тяжелые страдания, утрату трудоспособности, значительное снижение качества жизни. 30–40% пациентов с хронической СМБ – это пациенты с остеоартритом (ОА), хронической неспецифической болью в спине (НБС), аутоиммунными и иммуновоспалительными РЗ, которые нуждаются в регулярной и длительной обезболивающей терапии.*

*Среди нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) наибольшей доказательной базой для лечения хронической СМБ при ОА и хронической НБС обладает целекоксиб. Это селективный ингибитор циклооксигеназы 2, который по эффективности при ОА и хронической НБС не уступает опиоидам (трамадол) и другим НПВП, таким как диклофенак и напроксен. При этом целекоксиб – препарат с наилучшим общим профилем безопасности из всех НПВП, его длительное применение ассоциируется с минимальным риском желудочно-кишечных, кардиоваскулярных и ренальных класс-специфических нежелательных явлений.*

***Ключевые слова:*** *хроническая скелетно-мышечная боль; длительный контроль боли; медикаментозная терапия; нестероидные противовоспалительные препараты; целекоксиб; эффективность; безопасность.*

***Контакты:*** *Андрей Евгеньевич Каратеев;* ***aekarat@ya.ru***

***Для цитирования:*** *Каратеев АЕ. Длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической скелетно-мышечной боли: целесообразный подход или порочная практика? Современная ревматология. 2026;20(5):146–153. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-146-153*

# *Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chronic musculoskeletal pain: a reasonable approach or flawed practice?*

***Karateev A.E.***

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

*There are approximately 1.5 billion patients worldwide with diagnosed rheumatic diseases (RDs). Most of them experience musculoskeletal pain (MSP), which causes severe suffering, disability, and a substantial reduction in quality of life. Patients with osteoarthritis (OA), chronic nonspecific low back pain (LBP), autoimmune and immune-mediated inflammatory RDs account for 30–40% of patients with chronic MSP and require regular and long-term analgesic therapy.*

*Among nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), celecoxib has the strongest evidence base for the treatment of chronic MSP in OA and chronic LBP. It is a selective cyclooxygenase 2 inhibitor that is not inferior in efficacy in OA and chronic LBP to opioids (tramadol) and other NSAIDs, such as diclofenac and naproxen. At the same time, celecoxib has the most favorable overall safety profile among NSAIDs, and its long-term use is associated with a minimal risk of gastrointestinal, cardiovascular, and renal class-specific adverse events.*

***Keywords:*** *chronic musculoskeletal pain; long-term pain control; pharmacotherapy; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; celecoxib; efficacy; safety.*

***Contact:*** *Andrey Evgenyevich Karateev;* ***aekarat@ya.ru***

***For citation:*** *Karateev AE. Long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for chronic musculoskeletal pain: a reasonable approach or flawed practice? Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):146–153 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-146-153*

Ревматические заболевания (РЗ), характеризующиеся прогрессирующим поражением скелетно-мышечной системы, – ведущая причина развития хронической боли в современной популяции [1]. В настоящее время в мире насчитывается около 1,5 млрд пациентов, страдающих такими РЗ, как остеоартрит (ОА) [2], хроническая неспецифическая боль в спине (НБС) [3], патология околосуставных мягких тканей (ПОМТ) [4], аутоиммунные и иммуновоспалительные РЗ (АИВРЗ) [5]. Существенная часть этих пациентов испытывает умеренно выраженные или интенсивные болевые ощущения,

которые вызывают серьезные страдания, утрату трудоспособности вплоть до инвалидизации, а также снижение качества жизни и социальной активности. Более того, хроническая боль может не только ухудшать, но и существенно сокращать жизнь. Так, A. Fayaz и соавт. [6] в метаанализе 25 исследований продемонстрировали статистически значимую корреляцию между хронической болью и летальными исходами от кардиоваскулярных причин (отношение шансов, ОШ 1,25; 95% доверительный интервал, ДИ 1,08–1,41). Также была показана взаимосвязь хронической боли с риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы – ССС (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,51–2,10). Весьма показательны данные метаанализа J. Pan и соавт. [7], включавшего 23 исследования (n=465 555) и посвященного оценке риска летальных исходов при ОА, при котором формально отсутствуют «собственные» висцеральные проявления и основным негативным фактором является именно хроническая боль. Так, при ОА оказался статистически значимо выше риск гибели от кардиоваскулярных причин (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,07–1,24; p<0,001). Также был выше риск гибели от всех причин у лиц с симптоматическим (т. е. проявляющимся болью) ОА (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,01–1,27; p=0,041), но не у пациентов, имевших только рентгенологические признаки этого РЗ.

Серьезность проблемы хронической скелетно-мышечной боли (СМБ) при РЗ определяется тем, что многие из этих пациентов нуждаются в регулярном приеме обезболивающих средств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды. По данным метаанализа 51 популяционного исследования, проведенного в 1989– 2022 гг. (n=6 494 509), частота применения НПВП у пациентов с ОА составила в среднем 43,8% (95% ДИ 36,8–51,1) [8]. В европейском исследовании BISCUIT, в котором оценивалась фармакотерапия у 1,4 млн пациентов с ОА и 0,4 млн с хронической НБС в Швеции, Норвегии, Финляндии и Дании, регулярно принимали НПВП и опиоиды 20,9 и 44,7% больных ОА и 37,2 и 77,7% больных с хронической НБС [9].

При АИВРЗ, несмотря на существенные успехи, связанные с реализацией концепции Treat-to-Target («Лечение до достижения цели»), широкое внедрение в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и ингибиторов Янус-киназ (иJAK), проблема контроля боли остается весьма актуальной. I.C. Scott и соавт. [10] проанализировали использование анальгетиков у 334 386 больных АИВРЗ в Великобритании в 2004–2020 гг. на 100 пациенто-лет: 22,3–56,1 назначений приходилось на НПВП, 22,2–39,3 – на опиоиды. По материалам Германского регистра больных РЗ, включавшего на 2021 г. 150 394 больных ревматоидным артритом (РА), 30 636 спондилоартритами (СпА), 19 524 псориатическим артритом и 5650 системной красной волчанкой, 49,0–61,0% пациентов с АИВРЗ получали НПВП, а 17,0–21,0% – опиоиды [11].

Использование анальгетиков не позволяет устранить причину появления и хронизации боли. Это, по сути, паллиативное лечение, направленное на поддержание приемлемого качества жизни и функциональных способностей пациента. Симптоматическое обезболивание дает возможность и время для реализации полноценной программы медицинской помощи, подбора эффективной патогенетической терапии и проведения необходимых реабилитационных мероприятий, в частности, позволяя больному с поражением суставов и позвоночника сохранять достаточную двигательную активность [12]. Так, при ОА применение анальгетиков должно сочетаться с назначением (при необходимости – сменой) болезнь-модифицирующих препаратов для лечения ОА (Disease-Modifying Osteoarthritis Drug, DMOADs), локальной инъекционной терапии, немедикаментозных методов, коррекцией метаболических нарушений и др., а при АИВРЗ – с рациональным подбором базисных противовоспалительных препаратов, включающих ГИБП или иJAK.

Особое значение симптоматические обезболивающие средства имеют в дебюте заболевания, когда тактика патогенетической терапии еще не определена, в случае неэффективности базисного лечения (в том числе у пациентов с трудным для лечения РЗ), а также у длительно болеющих инвалидизированных пациентов, включая ожидающих ортопедических вмешательств по поводу тяжелых деформаций суставов. При этом, назначая анальгетики, лечащий врач должен быть уверен в их эффективности и безопасности, особенно если длительное сохранение боли потребует пролонгированного использования этих лекарств.

**Эффективность длительного обезболивания**

Современная концепция контроля СМБ основывается на мультимодальном подходе – применении комплекса фармакологических и немедикаментозных средств, позволяющих оказывать влияние на основные элементы патогенеза данной патологии: воспаление, дегенеративные процессы (фиброз, неоангиогенез, гетеротопическую оссификацию), болезненное мышечное напряжение, периферическую и центральную сенситизацию ноцицептивной системы, психоэмоциональные нарушения и др. [12–14]. С этой целью применяют НПВП, опиоиды, парацетамол, антидепрессанты, антиконвульсанты (при наличии признаков невропатической боли и фибромиалгии), миорелаксанты, локальную инъекционную терапию, различные методы физиотерапии и лечебной физкультуры, ряд дополнительных (комплементарных) методов, например фиксированную комбинацию витаминов $B_1$, $B_6$, $B_{12}$. Для лечения СМБ при ОА (в том числе ОА позвоночника как причины хронической НБС) также могут рассматриваться DMOADs, хотя их более правильно отнести к патогенетической терапии этого заболевания [15].

Имеется серия работ, в которых оценивалась эффективность различных медикаментозных и немедикаментозных методов для длительной анальгетической терапии. Так, J.A. Knopp-Sihota и соавт. [16] провели метаанализ 42 исследований и обзор 13 работ, посвященных лечению хронической боли. Было показано, что наилучший эффект при длительном применении (по стандартизированной разности средних, СРС) отмечался у анальгетиков (СРС 0,80; 95% ДИ 1,47–0,12; p<0,02), затем следовали немедикаментозные методы (СРС 0,70; 95% ДИ 0,95-0,45; p<0,001), комбинированные подходы (СРС 0,37; 95% ДИ 0,60–0,13; p<0,001) и обучение пациентов (СРС 0,31; 95% ДИ 0,48–0,15; p<0,001). Недавно A. Shetty и соавт. [17] представили метаанализ 24 исследований, в которых оценивались результаты длительной терапии различными анальгетиками. Согласно полученным данным, НПВП демонстрировали сопоставимый (и даже несколько более высокий) эффект по сравнению с опиоидами. Так, среднее различие с плацебо (по 10-балльной шкале) составило для НПВП: -0,89 (95% ДИ от -1,31 до -0,47), для опиоидов: -0,65 (95% ДИ от -1,67 до 0,37).

Надо отметить, что длительное использование опиоидов при хронической неонкологической боли, которое широко практикуется в западных странах, объективно имеет больше недостатков, чем преимуществ. Так, M. Noble и соавт. [18] в метаанализе 26 рандомизированных контролируемых исследований – РКИ (n=4863) показали, что длительный прием опиоидов при неонкологической боли обеспечивает улучшение на ≥50% в среднем у 43,3% пациентов (95% ДИ 33,3–55,9%). При этом отмена терапии из-за неблагоприятных реакций (НР) наблюдается у 22,9%, из-за неэффективности – у 10,3% больных.

Упомянутый выше парацетамол широко используется как наиболее доступный безрецептурный анальгетик. Однако его длительное применение для контроля хронической боли нецелесообразно, поскольку даже в высоких дозах он малоэффективен. Это показал метаанализ Кокрановского общества, включавший 13 РКИ эффективности и безопасности парацетамола в дозе 2–4 г/сут у пациентов с ОА и НБС (n=5366). Часть этих работ была достаточно длительной – от 3 до 6 мес. Согласно полученным данным, парацетамол не обеспечивал отличия по динамике боли (по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–100 мм) от плацебо при НБС: среднее различие -0,5 (95% ДИ от -2,9 до 1,9), выявлено лишь небольшое (значимое статистически, но незначимое клинически) отличие от плацебо при ОА: среднее различие -3,7 (95% ДИ от -5,5 до -1,9) [19].

Существует мнение, что при хронической боли, в развитии которой важную роль играют дисфункция ноцицептивной системы и психоэмоциональные нарушения, большое значение имеет применение препаратов с «центральным» механизмом действия, прежде всего антидепрессантов. Однако результаты клинических исследований лишь отчасти поддерживают это положение. Так, важные данные были получены в ходе сетевого метаанализа 176 исследований эффективности 25 различных антидепрессантов при хронической боли (n=28 664), проведенного Кокрановским обществом. Было показано, что наилучший противоболевой эффект при длительном использовании обеспечивал дулоксетин: вероятность существенного улучшения для этого препарата (ОШ) равнялась 1,91 (95% ДИ 1,69–2,17), при этом СРС составила -0,31 (95% ДИ от -0,39 до -0,2). На втором месте был милнаципран со скромной СРС -0,22 (95% ДИ от -0,39 до 0,06) [20].

Миорелаксанты играют важную роль в комплексной терапии острой/подострой НБС, их преимущества как средства, обладающего собственным анальгетическим потенциалом и способностью значительно усиливать действие НПВП, хорошо доказаны серией РКИ [12, 15]. Однако работ, в которых оценивалось бы длительное применение миорелаксантов при хронической НБС, нам обнаружить не удалось. На отсутствие информации по данному вопросу также указывают A. Manca и соавт. [21] в недавно опубликованном систематическом обзоре с метаанализом РКИ, оценивающем эффективность миорелаксантов при НБС.

Таким образом, серьезная доказательная база эффективности при хронической СМБ имеется лишь у НПВП и опиоидов. Причем, что касается последних, следует учитывать реальные возможности для их назначения. Даже исключив из обсуждения очевидные недостатки опиоидов, нужно отметить, что в нашей стране препараты этой группы малодоступны для длительного применения при РЗ, прежде всего в силу неоправданно жесткой системы государственного контроля. Антидепрессанты (точнее, их единственный представитель дулоксетин) имеют свою «нишу» при хронической боли, но явно не могут рассматриваться как уникальное средство терапии данной патологии.

**Эффективность длительного применения НПВП**

НПВП – большая группа лекарственных средств, объединенных общим фармакологическим механизмом: способностью в области тканевого повреждения и воспалительной реакции блокировать фермент циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и синтез простагландина (ПГ) $H_2$, предшественника одного из центральных медиаторов боли и воспаления $ПГЕ_2$ [22]. Эффективность НПВП при СМБ не вызывает сомнений: они занимают центральную позицию в симптоматической терапии РА и ОА, играют ключевую роль в лечении СпА, являются одним из главных инструментов для подавления острого подагрического артрита и др. [22]. Преимущества НПВП демонстрирует масштабная работа B.R. da Costa и соавт. [23], которые в сетевом метаанализе 192 РКИ (n=102 829) сравнили лечебный потенциал НПВП, парацетамола и опиоидов при ОА. Было показано, что возможность минимального значимого уменьшения боли для пероральных НПВП составляет 99%, в то время как для опиоидных анальгетиков и парацетамола – лишь 53,0 и 29,7% соответственно. При этом частота НР для НПВП достигала в среднем 29,8%, для опиоидов – 89,5%.

Эффективность НПВП при хронической боли демонстрирует метаанализ 10 РКИ (n=3554), продолжительностью 3 мес, выполненный R.A. Moore и соавт. [24], в котором оценивалось действие этих препаратов при ОА. Уменьшение боли на ≥50% на фоне приема НПВП было отмечено у ≈45–50% пациентов. Хорошее действие НПВП при хронической НБС подтверждают результаты метаанализа 12 РКИ (n=1576), представленного G.C. Machado и соавт. [25]. Было показано, что среднее отличие от плацебо при данной патологии у получавших НПВП составило (по шкале 100 мм) -11,1 (95% ДИ от -13,8 до -8,4; $p<0,001$).

Важное значение для реальной клинической практики имеет траектория эффекта НПВП – динамика хронической СМБ на фоне длительного (многомесячного) применения этих препаратов. Так, M.C. Osani и соавт. [26] в метаанализе 72 РКИ при ОА (n=26 424) оценивали СРС для снижения боли через 2, 12 и 26 нед после назначения НПВП. Данный показатель в указанные сроки составил -0,42 (95% ДИ -0,48, -0,38), -0,30 (95% ДИ -0,34, -0,26) и -0,21 (95% ДИ -0,39, -0,03), т. е. неуклонно снижался и был максимальным в первые 2 нед лечения.

В то же время имеется большая серия работ, демонстрирующих гораздо более оптимистичные результаты – успешный контроль боли при лечении НПВП на протяжении весьма длительного времени [27–29]. Этот результат, в частности, наглядно представлен в РКИ J.Y. Reginster и соавт. [30], которые сопоставляли у пациентов с ОА эффект двух НПВП – эторикоксиба и напроксена – при наблюдении на протяжении 138 нед. Эффект обоих лекарств достиг максимального значения к 8 нед терапии и оставался примерно на одном уровне в течение всего периода наблюдения. Близкие данные получены T. Neogi и соавт. [31] в 56-недельном РКИ танезумаба (ингибитора фактора роста нервов) и НПВП у 2996 больных ОА. Траектория эффекта у 996 больных, получавших НПВП, характеризовалась снижением интенсивности боли, достигавшим максимума к 20-й неделе, и сохранением этого

результата (с небольшими колебаниями) до конца периода наблюдения. Аналогичные данные приводят S.I. Konno и соавт. (n=390) [32], которые сравнивали эффект танезумаба и целекоксиба при хронической НБС на протяжении 56 нед.

Интересная тема – наличие у НПВП патогенетического влияния на скелетно-мышечную патологию. До настоящего времени нет убедительных данных о том, что длительное использование препаратов этой группы может замедлить развитие какого-либо РЗ, кроме СпА. Поэтому столь любопытна недавняя публикация V. Kreutzinger и соавт. [33]. Эти авторы в длительном наблюдательном исследовании «Инициатива остеоартрит» (OAI) по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) оценивали влияние 2-летнего приема НПВП у 142 пациентов с ОА коленного сустава (контрольную группу составили 707 пациентов). Как оказалось, использование НПВП не снижало выраженность синовита, отек жирового тела Гоффа и синовиальную пролиферацию, но замедляло прогрессирование деструкции суставного хряща (оценка по Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score, WORMS).

Конечно, говоря о возможности длительного контроля хронической боли с помощью НПВП, необходимо обсудить вопросы безопасности такого лечения. Общеизвестно, что применение НПВП ассоциируется с риском широкого круга «класс-специфических» НР, таких как поражение желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (НПВП-гастро-, энтеро- и колопатии), ССС и почек [22, 34]. Поэтому у пациентов с хронической СМБ (в основном это лица пожилого возраста с комплексом коморбидных заболеваний) можно использовать только НПВП с наилучшей переносимостью и минимальным риском серьезных осложнений, к таким препаратам относится целекоксиб.

**Целекоксиб при хронической СМБ**

Целекоксиб – селективный ЦОГ2-ингибитор, один из наиболее популярных представителей НПВП в России и мире. Это уникальный представитель данной фармакологической группы, который успешно прошел клиническую проверку практически при всех ситуациях, когда могут быть востребованы НПВП: от острой зубной боли до онкологических заболеваний[1] [22]. Преимущества целекоксиба демонстрирует работа J.B. O'Donnell и соавт. [35], которые оценили его эффект в дозе 400 мг/сут в сравнении с трамадолом 200 мг/сут в двух одинаковых по дизайну 8-недельных РКИ при хронической НБС (n=1598). Согласно полученным результатам, улучшение ≥30% (первичная конечная точка) было достигнуто в первом РКИ у 63,2% vs 49,9%, во втором – у 64,1% vs 55,1% пациентов соответственно (в обоих РКИ различие значимо в пользу целекоксиба, p<0,05). Еще одной работой, подтверждающей выраженный анальгетический эффект целекоксиба, может служить РКИ B.P. DeLemos и соавт. [36], сравнивших действие этого препарата в дозе 200 мг/сут, трамадола в дозах 100, 200 и 300 мг/сут и плацебо у 1001 больного ОА с умеренной/выраженной болью. Через 3 мес индекс WOMAC снизился более значимо в группе целекоксиба (-25,9), чем в группе плацебо (-18,9) и группах трамадола (-16,4, -16,7 и -23,5 соответственно).

Сравнение целекоксиба и других НПВП при ОА приведено в обзоре Кокрановского общества, выполненном L. Puljak и соавт. [37]. Анализ основан на данных 36 РКИ, в которых 9402 пациента с ОА принимали целекоксиб 200 мг/сут, 7804 – неселективные НПВП (нНПВП) и 5935 – плацебо. Относительное улучшение по WOMAC на фоне лечения целекоксибом по сравнению с плацебо достигло 12% (95% ДИ 7–18). Целекоксиб оказался несколько эффективнее нНПВП: динамика боли (по ВАШ) составила 11% (95% ДИ от -4 до -26). При этом относительный риск (ОР) НР со стороны ЖКТ и ССС был значимо меньше для целекоксиба, чем для нНПВП: 0,61 (95% ДИ 0,15–2,43) и 0,47 (95% ДИ 0,17–1,25) соответственно.

Ярким примером успешного применения целекоксиба при хронической СМБ можно считать РКИ M.N. Essex и соавт. [38], в котором 1175 пациентов с ОА 6 мес принимали целекоксиб 200 мг/сут или напроксен 500 мг 2 раза в сут. Первичной «конечной точкой» было снижение суммарного индекса WOMAC >20%. В итоге число ответивших на терапию оказалось несколько выше в группе целекоксиба, чем в группе напроксена: 52,7 и 49,7% соответственно. Принципиально важно, что число осложнений со стороны ЖКТ в группе целекоксиба составило 4,1%, а в группе напроксена – 15,1% (p<0,001). Близкие результаты показало 12-месячное РКИ L.E. Dahlberg и соавт. [39], в котором сравнивался анальгетический эффект целекоксиба 200 мг/сут и диклофенака 100 мг/сут у 916 пациентов с ОА. Исходно средняя интенсивность боли (ВАШ 0–100 мм) составила 51 и 49 мм; через 4 нед – 39 и 36 мм, через 12 мес – 40 и 42 мм соответственно. К концу наблюдения число пациентов, которые расценивали свое состояние как хорошее и очень хорошее, в группах целекоксиба и диклофенака не различалось и достигло 36 и 36% соответственно. Однако при этом число серьезных НР, связанных с терапией, было значимо меньше в группе целекоксиба, чем в группе диклофенака (p<0,05): со стороны ЖКТ – 0,7 и 2,0%; кардиоренальных – 1,7 и 4,1%; печеночных – 1,1 и 5,2%.

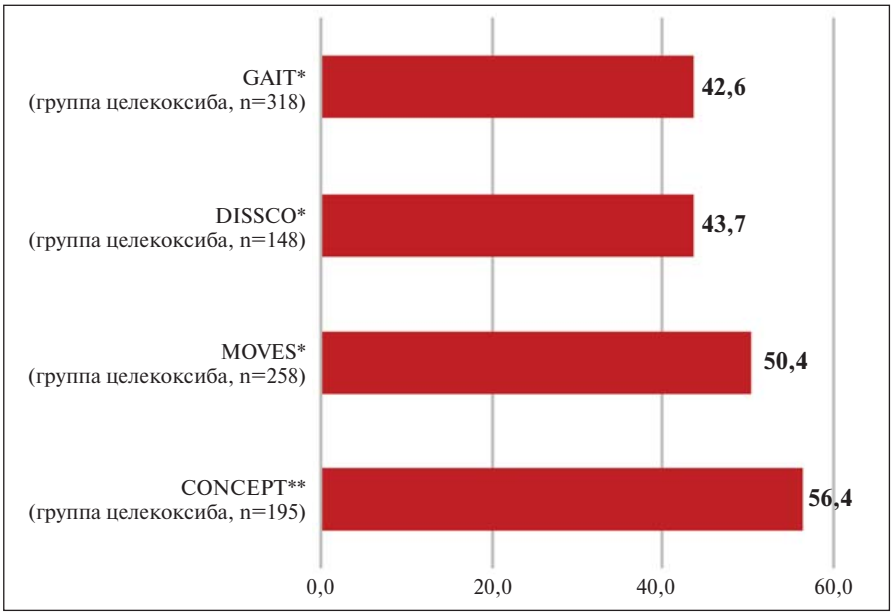
Важно отметить, что у пациентов с ОА целекоксиб при однократном приеме 200 мг/сут не менее эффективен, чем при приеме по 100 мг 2 раза в сутки. Доказательством этого служит работа E. Choy и соавт. [40]. Эти авторы проанализировали два идентичных по дизайну РКИ, в которых сопоставлялись два режима назначения целекоксиба при ОА (n=1360). На 6-й неделе СРС (ВАШ 0–100 мм) при сравнении с плацебо составила -5,88 (95% ДИ от -9,66 до -2,10) в группе целекоксиба 100 мг 2 раза в сутки и -6,48 (95% ДИ от -10,29 до -2,66) в группе, принимавшей этот препарат в дозе 200 мг 1 раз в сутки. Более того, фармакокинетическая оценка показала, что средняя концентрация целекоксиба в крови при однократном приеме по 200 мг/сут была выше, чем при приеме по 100 мг 2 раза в сутки: 270±187 и 153±85 нг/мл соответственно. Эти данные имеют большую ценность для реальной практики, поскольку возможность однократного приема препарата существенно повышает приверженность больных терапии.

Выше мы отметили принципиальное значение траектории эффекта НПВП. В длительных исследованиях целекоксиб

[1]Все основные исследования лечебного действия и безопасности целекоксиба (например, PRECISION) были проведены с использованием оригинального препарата Целебрекс® [47, 49]. Комплаентность больных может быть выше, а экономические затраты на лечение – меньше при использовании оригинального целекоксиба в сравнении с его дженериками [50].

демонстрировал устойчивый контроль боли, который сохранялся в течение многих месяцев наблюдения. Так, в ряде РКИ (GAIT, MOVES, CONCEPT, DISSCO), в которых целекоксиб 200 мг/сут являлся активным контролем для DMOADs – глюкозамина, хондроитина, диацереина, он быстро, уже в первые 1–4 нед, уменьшал интенсивность основных симптомов ОА и в дальнейшем поддерживал достигнутое клиническое улучшение на протяжении 6 мес. (см. рисунок). Важно, что число НР на фоне применения целекоксиба в этих РКИ практически не отличалось от соответствующего показателя для DMOADs [41–44].

Как было отмечено выше, цель длительного применения целекоксиба при ОА – лишь симптоматическое улучшение. Тем не менее регулярный прием НПВП может быть ценным элементом контроля прогрессирования этого заболевания. Это демонстрирует РКИ V. Strand и соавт. [45], в котором 858 пациентов с ОА в течение 6 мес получали целекоксиб 200 мг/сут ежедневно или в режиме «по требованию». Было показано, что значение индекса WOMAC спустя 6 мес возросло в группе постоянного приема целекоксиба на 1,6, в группе приема «по требованию» – на 4,99 ($p<0,001$), а число рецидивов ОА в первой группе оказалось на 42% меньше.




*Улучшение основных клинических параметров в группах пациентов, получавших целекоксиб 200 мг/сут на протяжении 6 мес, % (данные серии РКИ, в которых сравнивался эффект DMOADs и НПВП) [41–44]. * – динамика индекса WOMAC боль (по сравнению с исходным уровнем); ** – динамика выраженности боли по ВАШ (по сравнению с исходным уровнем. Индекс WOMAC в этой работе не оценивался)*
*Improvement in the main clinical parameters in groups of patients receiving celecoxib 200 mg/day for 6 months, % (data from a series of RCTs comparing the effects of DMOADs (disease-modifying osteoarthritis drugs) and NSAIDs) [41–44]. * – change in the WOMAC pain index (compared with baseline); ** – change in pain intensity according to VAS (compared with baseline; the WOMAC index was not assessed in this study)*

**Профиль безопасности целекоксиба**

С целью длительного контроля боли могут использоваться только НПВП с высоким профилем безопасности. Целекоксиб в наибольшей степени отвечает этому требованию, поскольку для данного препарата показана низкая частота всех основных класс-специфических НР [22]. Так, метаанализ 52 РКИ (n=51 048), проведенный A. Moore и соавт. [46], доказал, что использование целекоксиба не приводит к значимому повышению частоты серьезных осложнений со стороны ЖКТ по сравнению с плацебо: этот показатель находился на уровне 0,3 и 0,3 на 100 пациенто-лет соответственно. В то же время общее число серьезных осложнений со стороны ЖКТ у по-

**Доказательства безопасности целекоксиба при лечении скелетно-мышечных заболеваний (приведено число исследований по каждому возможному осложнению; адаптировано из [49])**
**Evidence on the safety of celecoxib in the treatment of musculoskeletal disorders (the number of studies addressing each potential adverse event is indicated; adapted from [49])**

| Целекоксиб | Сравнение с плацебо | Сравнение с другими НПВП |
|---|---|---|
| Кардиоваскулярная безопасность | Не повышает риск кардиоваскулярной летальности (n=1), инфаркта миокарда (n=2), инсульта (n=2), серьезных кардиоваскулярных событий (n=1) | Снижает риск кардиоваскулярной летальности (n=1), не повышает риск инфаркта миокарда (n=2), инсульта (n=1), серьезных кардиоваскулярных событий (n=1) |
| ЖКТ-безопасность | **Повышает риск развития язв желудка (n=1), повышает общую частоту осложнений со стороны ЖКТ (n=2)** | Снижает риск развития язв желудка (n=1), не повышает риск осложнений со стороны ЖКТ (n=2), снижает риск осложнений со стороны ЖКТ (n=3), снижает риск перфораций (n=1), не повышает риск развития ЖКТ-кровотечений и перфораций (n=2) |
| Ренальная безопасность | Снижает композитный риск кардиоренальных осложнений (n=1), не влияет на уровень креатинина (n=1) | Не влияет на уровень креатинина (n=1) |
| Общая летальность | Не оказывает негативного влияния (n=1) | Снижает общую летальность (n=1), не влияет на летальность (n=1) |

лучавших «традиционные» НПВП оказалось в 3 раза выше, чем при использовании целекоксиба: 0,9 случаев на 100 пациенто-лет.

Целекоксиб демонстрирует относительно низкий риск и кардиоваскулярных осложнений. В метаанализе 21 исследования, включавшего от 60 до 24 000 больных с периодом наблюдения от 3 до 30 мес, ОР кардиоваскулярной летальности для целекоксиба составил 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99), инфаркта миокарда – 1,08 (ДИ 0,88–1,33), инсульта – 0,94 (95% ДИ 0,71–1,24) [47].

Такая же ситуация отмечается и в отношении ренальной патологии. Согласно данным метаанализа 114 исследований (n=116 094), применение целекоксиба не ассоциировалось с развитием нарушения функции почек: ОР – 0,61 (95% ДИ 0,40–0,94) и артериальной гипертензии – ОР – 0,83 (95% ДИ 0,71–0,97) [48].

Для оценки безопасности целекоксиба принципиальное значение имеет опубликованное в 2025 г. исследование C. Beaudart и соавт. [49]. Авторы проанализировали все основные публикации, в которых проведено сравнение частоты кардиоваскулярных, ренальных осложнений и осложнений со стороны ЖКТ при использовании целекоксиба, плацебо и других НПВП. Было показано, что подавляющее большинство исследований убедительно свидетельствуют об отсутствии различия по НР между целекоксибом и плацебо и преимуществе этого препарата по низкой частоте НР по сравнению с другими НПВП (см. таблицу).

**Заключение**

Арсенал фармакологических средств, которые может использовать российский практикующий врач для длительного контроля хронической СМБ, не так велик. Это, прежде всего, НПВП. Имеются серьезные доказательства, что данный класс анальгетиков обеспечивает эффективное улучшение у 40–50% пациентов, страдающих ОА и хронической НБС, и его действие сохраняется на протяжении всего периода применения, который может длиться многие месяцы. Одним из наиболее приемлемых препаратов для длительной обезболивающей терапии в различных клинических ситуациях является целекоксиб – универсальный анальгетик, который обладает доказанным терапевтическим потенциалом и высоким профилем безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Филатова ЕС, Лила АМ. Вклад нейрогенных механизмов в патогенез хронической суставной боли. Современная ревматология. 2021;15(2):43-49.
Filatova ES, Lila AM. Contribution of neurogenic mechanisms to the pathogenesis of chronic joint pain. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(2):43-49. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-2-43-49.
2. Collins KH, Haugen IK, Neogi T, Guilak F. Osteoarthritis as a systemic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2026 Feb;22(2):105-117. doi: 10.1038/s41584-025-01332-8.
3. Chen S, Chen M, Wu X, et al. Global, regional and national burden of low back pain 1990-2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2019. *J Orthop Translat.* 2021 Sep 10;32:49-58. doi: 10.1016/j.jot.2021.07.005.
4. Crookes T, Wall C, Byrnes J, et al. Chronic shoulder pain. *Aust J Gen Pract.* 2023 Nov; 52(11):753-758. doi: 10.31128/AJGP-04-23-6790.
5. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2023 Nov 25;402(10416):2019-2033. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01525-8.
6. Fayaz A, Ayis S, Panesar SS, et al. Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scand J Pain.* 2016 Oct; 13:76-90. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.005.
7. Pan J, Zou Y, Zhang Q, Liu D. Mortality risk in osteoarthritis patients: a meta-analysis of observational studies. *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Dec 23;26(1):1102. doi: 10.1186/s12891-025-09321-4.
8. Yang Z, Mathieson S, Kobayashi S, et al. Prevalence of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Prescribed for Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Nov;75(11):2345-2358. doi: 10.1002/acr.25157.
9. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain.* 2022 Jul 20;23(1):126-138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
10. Scott IC, Whittle R, Bailey J, et al. Analgesic prescribing in patients with inflammatory arthritis in England: observational studies in the Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford).* 2024 May 3;63(6):1672-1681. doi: 10.1093/rheumatology/kead463.
11. Albrecht K, Marschall U, Callhoff J. Prescription of analgesics in patients with rheumatic diseases in Germany: A claims data analysis. *Z Rheumatol.* 2021; 80(3):243-250. doi: 10.1007/s00393-021-00962-z
12. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265.
Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of musculoskeletal pain treatment: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2016;54(3):247-265. (In Russ.).
13. Petersen KK, Ciampi de Andrade D, Pickering G, et al. The complexity of pain in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2026 Jun; 22(6):378-389. doi: 10.1038/s41584-026-01372-8.
14. Paroli M, Sirinian MI. Pathogenic Crosstalk Between the Peripheral and Central Nervous System in Rheumatic Diseases: Emerging Evidence and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2025 Jun 24;26(13):6036. doi: 10.3390/ijms26136036.
15. Яхно НН, Абузарова ГР, Алексеев ВВ и др. Боль: Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ: 2022. 416 с.
Yakhno NN, Abuzarova GR, Alekseev VV, et al. Pain: A Practical guide. Moscow: MEDpress-inform: 2022. 416 p.
16. Knopp-Sihota JA, MacGregor T, Reeves JTH, et al. Management of Chronic Pain in Long-Term Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2022 Sep;23(9):1507-1516.e0. doi: 10.1016/j.jamda.2022.04.008.
17. Shetty A, Delanerolle G, Cavalini H, et al. A systematic review and network meta-analysis of pharmaceutical interventions used to manage chronic pain. *Sci Rep.* 2024 Jan 18; 14(1):1621. doi: 10.1038/s41598-023-49761-3.
18. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;2010(1):CD006605. doi: 10.1002/14651858.CD006605.pub2.
19. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ.* 2015 Mar 31;350: h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225.

20. Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, et al. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 May 10;5(5):CD014682. doi: 10.1002/14651858.CD014682.pub2.
21. Manca A, Cugusi L, van Tulder M, et al. Oral non-benzodiazepine muscle-relaxants for people with acute and chronic primary low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Eur Spine J.* 2025 Jun;34(6):2347-2366. doi: 10.1007/s00586-025-08786-0.
22. Каратеев АЕ, Лила АМ, Мазуров ВИ и др. Консенсус экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2025;19(Прил. 1):1-40.
Karateev AE, Lila AM, Mazurov VI, et al. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(Suppl. 1): 1-40. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-1S-1-40.
23. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
24. Moore RA, Moore OA, Derry S, et al. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2010 Feb;69(2):374-9. doi: 10.1136/ard.2009.107805.
25. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jul;76(7):1269-1278. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210597.
26. Osani MC, Vaysbrot EE, Zhou M, et al. Duration of Symptom Relief and Early Trajectory of Adverse Events for Oral Non-steroidal Antiinflammatory Drugs in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 May;72(5):641-651. doi: 10.1002/acr.23884.
27. Langdon CG, Moran DG, Jamieson V, et al. A multicentre study of tenoxicam for the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis in general practice. *J Int Med Res.* 1990 Nov-Dec;18(6):489-96. doi: 10.1177/030006059001800607.
28. Kriegel W, Korff KJ, Ehrlich JC, et al. Double-blind study comparing the long-term efficacy of the COX-2 inhibitor nimesulide and naproxen in patients with osteoarthritis. *Int J Clin Pract.* 2001 Oct;55(8):510-4.
29. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain.* 2013 Jul;154(7):1009-21. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.006.
30. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7): 945-51. doi: 10.1136/ard.2006.059162.
31. Neogi T, Hunter DJ, Churchill M, et al. Observed efficacy and clinically important improvements in participants with osteoarthritis treated with subcutaneous tanezumab: results from a 56-week randomized NSAID-controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2022 Mar 29; 24(1):78. doi: 10.1186/s13075-022-02759-0.
32. Konno SI, Nikaido T, Markman JD, et al. Tanezumab for chronic low back pain: a long-term, randomized, celecoxib-controlled Japanese Phase III safety study. *Pain Manag.* 2022 Apr;12(3):323-335. doi: 10.2217/pmt-2021-0040.
33. Kreutzinger V, Ziegeler K, Luitjens J, et al. Limited effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on imaging outcomes in osteoarthritis: observational data from the osteoarthritis initiative (OAI). *BMC Musculoskelet Disord.* 2025 Oct 8;26(1):939. doi: 10.1186/s12891-025-09172-z.
34. Zhang K, Ren H, Ren X, et al. Evaluating adverse events reported for non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: a real-world pharmacovigilance study. *Inflammopharmacology*. 2026 Mar;34(3):1871-1888. doi: 10.1007/s10787-026-02129-1.
35. O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res.* 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802. doi: 10.1177/147323000903700615.
36. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther.* 2011 May; 18(3):216-26. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181cec307.
37. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
38. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *J Int Med Res.* 2012;40(4):1357-70. doi: 10.1177/147323001204000414.
39. Dahlberg LE, Holme I, Høye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009 Mar-Apr;38(2):133-43. doi: 10.1080/03009740802419065.
40. Choy E, Fuggle N, Biesheuvel E, et al. Different dosing regimens for chronic knee osteoarthritis (KOA) pain management: A pooled analysis on celecoxib. *Aging Clin Exp Res.* 2026 Jan 23;38(1):55. doi: 10.1007/s40520-025-03302-2.
41. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
42. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
43. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
44. Pelletier JP, Raynauld JP, Dorais M, et al; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2020 Dec 1;59(12): 3858-3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
45. Strand V, Simon LS, Dougados M, et al. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib. *J Rheumatol.* 2011 Dec;38(12):2625-34. doi: 10.3899/jrheum.110636.
46. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
47. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239.
48. Zhang J, Ding EL, Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006 Oct 4;296(13):1619-32. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
49. Beaudart C, Brabant C, Alokail M, et al. Current Evidence on Celecoxib Safety in the Management of Chronic Musculoskeletal Conditions: An Umbrella Review. *Drugs.* 2025 Oct;85(10):1289-1306. doi: 10.1007/s40265-025-02234-5.
50. https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(15)00973-0/fulltext

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
14.07.2026/23.09.2026/25.09.2026

**Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement**

Статья опубликована при поддержке компании «Виатрис». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Publication of this article has been supported by «Viatris». The conflict of interests did not affect the results of the study. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

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

BY 4.0

РЕКОМЕНДАЦИИ ЭКСПЕРТОВ / RECOMMENDATIONS OF THE EXPERTS

# Консенсус экспертов по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2025 г. Ключевые позиции и комментарии

**Елисеев М.С.**

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

*Гиперурикемия (ГУ) является основной причиной подагры, диагноз которой априори предполагает необходимость ее коррекции. Накапливаются данные, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии ГУ на риск развития сердечно-сосудистых, почечных заболеваний и их прогноз. Поэтому обсуждается необходимость разработки принципов коррекции ГУ, базирующихся на данных доказательной медицины. В 2025 г. был опубликован документ, предлагающий прагматичный подход к формированию концептуально новой стратегии немедикаментозной и лекарственной терапии ГУ, основанной на оценке потенциальных рисков и индивидуальном формировании рекомендаций для каждого пациента. Представленные алгоритмы включают необходимость учитывать уровень мочевой кислоты (МК) в крови, возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, прием лекарственных препаратов, функцию почек, наличие депозитов кристаллов уратов по данным инструментальных методов исследования, интерпретацию целевого уровня МК в контексте индивидуального профиля сердечно-сосудистого риска и др. В качестве практических шагов предлагается шестиступенчатая терапевтическая лестница, интегрирующая меры по изменению образа жизни, оптимизацию лечения сопутствующих заболеваний и уратснижающую терапию. Отличительной чертой данного документа является расширение показаний для назначения уратснижающих препаратов, особенно фебуксостата.*

***Ключевые слова:*** *мочевая кислота; гиперурикемия; подагра; сердечно-сосудистые заболевания; факторы риска; хроническая болезнь почек.*
***Контакты:*** *Максим Сергеевич Елисеев;* ***elicmax@yandex.ru***
***Для ссылки:*** *Елисеев МС. Консенсус экспертов по диагностике и лечению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском 2025 г. Ключевые позиции и комментарии. Современная ревматология. 2026;20(5):154–159. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-154-159*

# *2025 Expert consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: key points and comments*

***Eliseev M.S.***

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

*Hyperuricemia (HU) is the main cause of gout, the diagnosis of which apriori implies the need for its correction. There is an accumulating evidence regarding the adverse impact of HU on the risk of developing cardiovascular and renal diseases and their prognosis. Therefore, the need to develop evidence-based principles for HU correction is being discussed. In 2025, a document was published proposing a pragmatic approach to the development of a conceptually new strategy for non-pharmacological and pharmacological treatment of HU, based on assessment of potential risks and individualized recommendations for each patient. The proposed algorithms include consideration of serum uric acid (UA) levels, patient age, comorbidities, medication use, renal function, the presence of urate crystal deposits detected by imaging techniques, interpretation of target UA levels in the context of an individual cardiovascular risk profile, and other factors. As practical steps, a six-step therapeutic ladder is proposed, integrating lifestyle modifications, optimization of comorbidity management, and urate-lowering therapy. A distinctive feature of this document is the expansion of indications for prescribing urate-lowering drugs, particularly febuxostat.*

***Keywords:*** *uric acid; hyperuricemia; gout; cardiovascular diseases; risk factors; chronic kidney disease.*
***Contact:*** *Maksim Sergeevich Eliseev;* ***elicmax@yandex.ru***
***For citation:*** *Eliseev MS. 2025 Expert consensus on the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: key points and comments. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2026;20(5):154–159 (In Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-5-154-159*

В последние годы гиперурикемия (ГУ) и подагра рассматриваются в качестве независимых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и хронической болезни почек (ХБП) [1–3]. Увеличивающаяся распространенность подагры и ГУ привела к необходимости гармоничного перехода от накопления знаний о механизмах, связывающих ГУ с ССЗ и болезнями почек, и подтверждающих эту связь данных к направленным на коррекцию ГУ практическим рекомендациям.

В настоящей статье конспективно представлены основные положения опубликованного в 2026 г. «Консенсуса экспертов по диагностике и лечению пациентов с ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском: обновление 2025 г.» [4]. Этот документ заслуживает внимания благодаря дифференцированному подходу к практическим советам по ведению пациентов с ГУ, начиная от оценки имеющихся рисков и опосредованного ими выбора оптимального уровня мочевой кислоты (МК) до конкретных предложений по немедикаментозному и лекарственному (уратснижающая терапия, УСТ) лечению ГУ. Хотя в консенсусе подробно обсуждаются патофизиологические аспекты связи ГУ с ССЗ и заболеваниями почек, эпидемиологические показатели, данные ключевых исследований, посвященных результатам терапии отдельными препаратами, мы постараемся осветить исключительно те разделы, которые имеют значение для врачебной практики.

### 1. В каких случаях следует измерять уровень МК и проводить базовое обследование пациентов с ГУ

По мнению авторов, несмотря на то, что далеко не всем пациентам необходим скрининг концентрации МК, пороговые показания для ее определения в крови должны быть минимальными хотя бы в кардиологических и терапевтических клиниках – у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением, любым установленным ССЗ или ХБП.

При наличии ГУ пациента необходимо обследовать для уточнения симптомов, анамнеза подагры и нефролитиаза, так как легкие, атипичные или давние симптомы могут быть упущены из виду или неправильно интерпретированы. Например, хроническая подагра может протекать с редкими и нетяжелыми приступами артрита, в таких случаях требуется осмотр пациента для выявления тофусов.

Следует выяснить, могут ли принимаемые лекарства, имеющиеся сопутствующие заболевания или профессиональные вредности способствовать развитию ГУ (тиазидные и петлевые диуретики, низкие дозы салицилатов, ниацин, циклоспорин, такролимус, противотуберкулезные препараты, гипотиреоз, псориаз, гемолитическая анемия, воздействие свинца).

Оценка кардиоренального профиля включает измерение артериального давления, исследование метаболических параметров (глюкоза, липидный профиль), функции почек (скорость клубочковой фильтрации, СКФ), а также диагностику сердечной недостаточности (СН), ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний. Это помогает определить, насколько агрессивным должно быть лечение ГУ. Например, пациенту с относительно небольшим повышением уровня МК в крови и без других ФР можно рекомендовать только изменение образа жизни, тогда как тот же уровень МК в крови при наличии ССЗ может потребовать фармакотерапии. Данное мнение основано преимущественно на результатах крупнейшего на настоящий момент исследования URRAH [5], которое продемонстрировало связь ГУ с различными ССЗ и их исходами.

### 2. Пороговый уровень МК в сыворотке крови как ФР

Та же работа предопределила и дифференциацию потенциально опасных уровней МК для разных групп населения (табл. 1). Это важно для оценки значений МК в крови у конкретного пациента и связанных с ними рисков. Так, один и тот же уровень МК можно считать безопасным у пациента без сопутствующих заболеваний и непременно требующим коррекции у пациента с ССЗ. Важно, что представленные в табл. 1 пороговые значения МК для разных исходов ССЗ и разных категорий пациентов во всех случаях ниже общепринятых показателей ГУ для мужчин (>420 мкмоль/л) и женщин (>360 мкмоль/л). Представленные данные предполагают, что целевой уровень МК в крови <6,0 мг/дл (<360 мкмоль/л) может быть недостаточным и требует снижения.

### 3. Рекомендации по лекарственной терапии ГУ и подагры для отдельных групп пациентов

Далее рассматриваются предложения по конкретным терапевтическим шагам для разных групп пациентов (табл. 2, сокращенный вариант).

***ССЗ.*** Результаты исследования CARES неоднократно обсуждались и подвергались критике [6], а последовавшие за ним работы не показали сколько-нибудь значимых преимуществ аллопуринола (АЛЛ) перед фебуксостатом (ФЕБ) в отношении влияния на сердечно-сосудистый риск [7]. Однако осторожность при назначении ФЕБ исключительно лицам с уже имеющимися ССЗ остается разумным решением [8], хотя страх перед использованием препарата у пациента с ССЗ представляется преувеличенным.

***ХБП.*** В новых российских национальных рекомендациях «Идиопатическая подагра» ФЕБ является препаратом выбора у данной категории пациентов [9]. Рекомендацию перед назначением АЛЛ скринировать представителей монголоидной и негроидной рас на носительство гена *HLA B*5801* следует распространить и на пациентов с нормальной функцией почек. Стартовую дозу АЛЛ (100 мг/сут) необходимо ограничивать во всех случаях назначения препарата, а не только при ХБП [9, 10].

Следует также упомянуть, что, как указывают некоторые авторы, ФЕБ может замедлять прогрессирование ХБП, превосходя в этом отношении АЛЛ [11]. По нашим данным, ФЕБ у пациентов с умеренным снижением СКФ при применении в стандартной дозе (80–120 мг/сут) способен не только эффективно уменьшать сывороточный уровень МК до целевых показателей, но и позитивно влиять на функцию почек [12]. В проведенном нами исследовании, включавшем 80 больных подагрой с предшествующей неэффективностью АЛЛ, через полгода после начала терапии ФЕБ в дозе 80–120 мг/сут отмечено нарастание средней СКФ у пациентов как с нормальной, так и с умеренно сниженной функцией почек [13]. При этом дозы ФЕБ, необходимые для достижения целевых значений МК в сыворотке крови, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек сопоставимы. Вероятность достижения целевого уровня МК в сыворотке крови почти не зависела от исходной СКФ и не различалась у пациентов с сохранной и сниженной функцией почек (целевой уровень МК достигнут у 85,6% пациентов с СКФ >60 мл/мин/1,73 м$^2$ и 82,4% с СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м$^2$) [14].

**Таблица 1. Диагностические пороговые значения и ФР для уровня МК в сыворотке крови [4]**
**Table 1. Diagnostic threshold values and risk factors for serum UA levels [4]**

| Показатель | Предлагаемый пороговый уровень МК в крови | Связанный (скорректированный) риск |
|---|---|---|
| Классическое определение (мужчины) | >7,0 мг/дл (420 мкмоль/л) | Насыщение кристаллами; повышается риск развития подагры |
| Классическое определение (женщины) | >6,0 мг/дл (360 мкмоль/л) | Насыщение кристаллами; повышается риск развития подагры |
| Высокий риск ССЗ (консенсус ESC) | Рекомендуемый целевой уровень <5,0 мг/дл | Повышение частоты ССС и сердечно-сосудистых событий у пациентов группы высокого риска (например, ≥2 ФР) |
| Смертность от ССЗ у мужчин (URRAH) | >5,6 мг/дл | Более высокая ССС (ОР – около 2,0 по сравнению с уровнем МК <5,6 мг/дл) |
| Смертность от ССЗ у женщин (URRAH) | >5,1 мг/дл | Повышенная ССС (отмечается при гипертрофии левого желудочка) |
| URRAH, смертность от любых причин (СД) | ≥5,6 мг/дл | ОР – 1,31 для ССС по сравнению с уровнем МК <5,6 мг/дл |
| URRAH (пожилые пациенты, 65 лет – 74 года) | >4,8 мг/дл | Более высокие общая смертность и ССС (пороговое значение) |
| Частота возникновения СН (URRAH) | >5,34 мг/дл (для любой стадии СН) | ОР возникновения СН – 1,29 |
| Смертность от СН (URRAH) | >4,89 мг/дл (для смертельной СН) | ОР смерти от СН – примерно 1,27 |
| Частота инсульта (URRAH) | ≳ 5,3 мг/дл | Выявлен повышенный риск инсульта |
| Риск обострения подагры | >9–10 мг/дл | Очень высокий уровень; следует рассмотреть возможность УСТ даже при отсутствии симптомов |
| Риск образования уратных камней | Содержание МК в моче >1100 мг/24 ч | Высокий риск уратного нефролитиаза |

**Примечание.** ESC (European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов; URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) – проект «Мочевая кислота полезна для здоровья сердца»; ССС – сердечно-сосудистая смертность; ОР – отношение рисков; СД – сахарный диабет.

Возможности применения препаратов пеглотиказы и урикозурических средств ограничены, так как препараты данных групп в Российской Федерации не зарегистрированы.

Наличие ХБП не должно быть препятствием для проведение терапии, направленной на профилактику приступов артрита, однако дозы колхицина необходимо подбирать исходя из СКФ.

***Заболевания печени (например, цирроз, хронический гепатит, жировая дистрофия)***. УСТ редко приводит к патологии печени, тяжелые повреждения практически не встречаются. Вероятность развития нежелательных явлений со стороны печени для ФЕБ и АЛЛ сопоставима и статистически значимо не отличается от таковой плацебо [15]. Необходимо помнить, что тяжелые токсико-аллергические реакции на АЛЛ часто сопровождаются выраженным повышением сывороточного уровня трансаминаз.

***Трансплантация органов (почек, сердца и др., прием иммунодепрессантов)***. Учитывая, что риск тяжелых, жизнеугрожающих осложнений при совместном применении азатиоприна и АЛЛ или ФЕБ высок, такая комбинация в принципе не должна рассматриваться. Титрование дозы ФЕБ лучше начинать с 40 мг/сут.

***СД и метаболический синдром***. Поскольку ГУ и подагра считаются ФР развития СД 2-го типа, можно предположить, что адекватная УСТ будет способствовать снижению риска. По данным небольшого проспективного исследования, риск развития СД 2-го типа у пациентов с подагрой прямо коррелировал с сывороточным уровнем МК в крови, тяжестью подагры (частота обострений артрита, наличие тофусов), а у пациентов, принимавших ФЕБ, но не АЛЛ, он снижался [16]. Возможно, это было обусловлено лучшим контролем уремии при использовании ФЕБ.

Y. Saito и соавт. [17] и соавт. показали, что у пациентов с ГУ после 6 мес приема ФЕБ наблюдалось статистически значимое снижение уровня холестерина (ХС) не-липопротеинов высокой плотности (не-ЛПВП ХС) по отношению к исходному уровню по сравнению с контролем. Снижение содержания не-ЛПВП ХС было более очевидным у женщин и коррелировало с изменениями уровня МК и СКФ в группе ФЕБ.

Таким образом, можно предположить наличие у ФЕБ метаболически благоприятных эффектов, не ограничивающихся влиянием на уровень МК.

***Неврологические расстройства (инсульт, деменция, болезнь Паркинсона и др.)***. Связь МК с нейродегенерацией сложна и противоречива. Перевешивает ли провоспалительное действие ГУ нейропротекторные эффекты МК, в настоящий момент неясно. В любом случае наличие нейродегенеративных заболеваний не должно быть препятствием для назначения УСТ по показаниям. Стойко низкий уровень МК (<3 мг/дл) должен быть основанием для коррекции УСТ [9].

***Возраст: пожилые пациенты (например, старше 65–70 лет)***. Подагра, развившаяся в пожилом возрасте, протекает более благоприятно, но наличие противопоказаний для на-

**Таблица 2. УСТ у пациентов с сопутствующими заболеваниями**
**Table 2. Urate-lowering therapy in patients with comorbidities**

| Сопутствующие заболевания | Предпочтительная УСТ и ее коррекция | Избегать применения или использовать с осторожностью | Коррекция дозы / особые примечания |
|---|---|---|---|
| **ССЗ** | Препарат первой линии: АЛЛ. Альтернатива: ФЕБ, если АЛЛ противопоказан или неэффективен | Следует проявлять осторожность при назначении ФЕБ у пациентов с недавно возникшим нестабильным ССЗ | Снижения дозы уратснижающих препаратов не требуется. Если пациент принимает тиазидный диуретик, необходимо рассмотреть возможность его отмены/замены. Аспирин можно не отменять, если он показан для защиты сердечно-сосудистой системы |
| **ХБП** | Терапию АЛЛ следует начинать с низкой дозы (100 мг/сут; это предел для ХБП ≥3 стадии). Дозу рекомендуется увеличивать постепенно до достижения целевого уровня МК в крови. АЛЛ требует осторожного дозирования и мониторинга токсичности. Альтернатива: ФЕБ (частично метаболизируется в печени), его можно использовать при ХБП до очень поздних стадий без существенного снижения дозы. Исследования показывают, что ФЕБ остается эффективным даже при ХБП средней и тяжелой степени. Пеглотиказа является вариантом лечения рефрактерной подагры при ХБП | Необходимо избегать назначения урикозурических препаратов, а также НПВП или минимизировать применение последних. Риск развития синдрома гиперчувствительности к АЛЛ при ХБП выше и перед началом приема АЛЛ следует рассмотреть возможность скрининга на *HLA-B*58:01* в группах высокого риска (например, ханьцы, тайцы, корейцы или африканцы) | Дозу АЛЛ рекомендуется корректировать в зависимости от функции почек. Начинать терапию нужно со 100 мг/сут, если клиренс креатинина <30 мл/мин, и увеличивать дозу на 100 мг каждые 2–4 нед для достижения целевого уровня МК. ФЕБ не требует коррекции дозы при ХБП легкой и средней степени тяжести; при клиренсе креатинина <30 мл/мин доза 40 мг/сут часто рассматривается как максимальная (данные при терминальной стадии почечной недостаточности ограничены) |
| **Заболевания печени** | АЛЛ предпочтительнее при умеренной и тяжелой печеночной недостаточности, поскольку он выводится преимущественно почками, но необходимо контролировать показатели функции печени (редко может наблюдаться идиосинкратическая гепатотоксичность). Альтернатива: ФЕБ. У пациентов с легкой печеночной недостаточностью или жировой дистрофией печени коррекции дозы не требуется. По безопасности для печени ФЕБ сопоставим с АЛЛ | Назначения ФЕБ следует избегать при тяжелых нарушениях функции печени (классификация Чайлд-Пью С), поскольку его применение у таких пациентов не изучалось. У пациентов, принимающих АЛЛ, нужно контролировать наличие признаков гиперчувствительности к АЛЛ, особенно у тех, кто также получает другие гепатотоксичные препараты | Коррекции дозы АЛЛ при печеночной недостаточности не требуется (доза зависит от функции почек), но следует тщательно проводить титрование препарата и мониторинг функции печени. ФЕБ: при легкой и умеренной форме заболевания печени допустимы стандартные дозы (40–80 мг) |
| **Трансплантация органов** | АЛЛ или ФЕБ можно использовать для достижения целевого уровня МК при условии, что они не назначаются одновременно с азатиоприном | АЛЛ или ФЕБ недопустимо применять в сочетании с азатиоприном. У пациентов после трансплантации следует с осторожностью использовать колхицин вместе с ингибиторами кальциневрина (например, циклоспорином) из-за риска возникновения серьезной нейромиопатии | Дозу АЛЛ нужно корректировать в зависимости от функции трансплантированного органа (например, при трансплантации почки у пациента с ХБП 3-й стадии начинать терапию рекомендуется с 50–100 мг и титровать дозу). ФЕБ можно назначать в стандартных дозах (при условии адекватной функции трансплантата печени и почек), но после трансплантации почки при низкой СКФ следует использовать более низкие дозы (40 мг) |
| **СД (и метаболический синдром)** | АЛЛ и ФЕБ (альтернатива). Сам по себе СД не является противопоказанием для УСТ. Выбор должен основываться на функции почек и наличии сопутстсвующих заболеваний | Ни один препарат, снижающий уровень МК, не является абсолютно противопоказанным исключительно из-за СД | При СД изменения дозы уратснижающих препаратов не требуется |
| **Неврологические расстройства** | Стандартная УСТ. Следует избегать чрезмерного снижения уровня МК | Специфических противопоказаний для УСТ нет. Если назначен азатиоприн по поводу неврологического заболевания (например, | Коррекции дозы на основании неврологического диагноза не требуется. Важно избегать снижения уровня МК в сыворотке до <3 мг/дл в течение дли- |

*Продолжение табл. 2*

| Сопутствующие заболевания | Предпочтительная УСТ и ее коррекция | Избегать применения или использовать с осторожностью | Коррекция дозы / особые примечания |
|---|---|---|---|
| | | рассеянный склероз или миастения), то прием АЛЛ и ФЕБ противопоказан. Необходимо контролировать седативный эффект АЛЛ (при возникновении сонливости препарат лучше принимать вечером) или его когнитивные побочные эффекты (развиваются редко) | тельного времени, поскольку МК является нейропротекторным антиоксидантом в ЦНС |
| **Возраст – пожилые пациенты** | Лечение АЛЛ начинают с низкой дозы (50 или 100 мг) и постепенно ее повышают, что имеет решающее значение для предотвращения побочных эффектов у пожилых пациентов, чаще имеющих снижение СКФ и множественные сопутствующие заболевания. ФЕБ является приемлемой альтернативой. Урикозурические препараты (пробенецид, бензбромарон) – препараты второй линии у пожилых пациентов в случае, если функция почек достаточна и другие варианты неприемлемы | Следует избегать недостаточного лечения подагры у пожилых лиц. Нельзя отказываться от УСТ только из-за возраста – подагра может быть очень опасной у пожилых пациентов. Нужно оценивать наличие лекарственных взаимодействий (например, АЛЛ с варфарином может повышать МНО, а АЛЛ с иАПФ – повышать риск гиперчувствительности). Необходимо с осторожностью применять колхицин, так как возрастное снижение функции почек и сопутствующие препараты (например, статины) увеличивают риск токсического действия (нейромиопатия) | Рекомендуется корректировать дозу АЛЛ с учетом функции почек. У пожилых пациентов дозу АЛЛ следует увеличивать более постепенно (каждые 4–6 нед, а не каждые 2 нед), контролируя при этом появление сыпи или других реакций.<br>Доза ФЕБ у пожилых пациентов такая же, как у молодых, но следует рассмотреть возможность начала терапии с 40 мг. Важно избегать жестких диет или чрезмерных ограничений, которые могут привести к недоеданию |

**Примечание.** НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; МНО – международное нормализованное отношение; ЦНС – центральная нервная система.

значения ряда препаратов и накапливающиеся с возрастом сопутствующие заболевания затрудняют подбор терапии [18]. Следует помнить, что с возрастом увеличивается вероятность тяжелых кожных реакций на АЛЛ [19] и предложенное авторами более медленное титрование дозы препарата представляется оправданным.

**4. Лечение ГУ: шестиступенчатая терапевтическая лестница**

Предложенный последовательный структурированный подход к коррекции ГУ, представленный ниже, включает как простые, доступные большинству принципы здорового образа жизни, питания, так и особенности терапии сопутствующих заболеваний при подагре.

***Ступень 1. Оценка состояния пациента и пороговое значение для начала лечения***

Первый шаг – подтвердить диагноз ГУ и решить, показано ли лечение.

При значительном повышении уровня МК в сыворотке крови обычно проводится УСТ. У пациентов с уровнем МК в сыворотке крови выше пороговых значений риска (≈5,5–6 мг/дл) и с серьезными ССЗ и ХБП следует рассмотреть возможность более раннего начала УСТ.

***Ступень 2. Устранение неблагоприятных факторов и сопутствующих заболеваний***

До назначения УСТ необходимо устранить факторы, которые могут вызывать или усугублять ГУ: отменить тиазидные и петлевые диуретики, рассмотреть применение ингибиторов SGLT2 при СД 2-го типа и т. д. Иммунодепресанты, такие как циклоспорин и такролимус, часто незаменимы (например, при трансплантации), но следует помнить, что они вызывают ГУ из-за снижения СКФ и изменения канальцевой реабсорбции. Может быть эффективно снижение массы тела при ожирении.

***Ступень 3. Изменение образа жизни и питания***

Изменение образа жизни является краеугольным камнем в лечении ГУ (как и устранение других ФР ССЗ). К ключевым мерам относятся контроль массы тела, низкопуриновая диета, отказ от алкоголя и сладких напитков; поощряются гидратация, потребление витамина С, экстракта вишни, физические упражнения.

***Ступень 4. Назначение терапии, направленной на снижение уровня МК (ингибиторы ксантиноксидазы)***

Если уровень МК в сыворотке крови превышает целевой, следует начать УСТ. Препаратами первой линии являются ингибиторы ксантиноксидазы (АЛЛ и ФЕБ).

***Ступень 5. Титрование дозы до достижения целевого уровня и поддержание эффекта***

Просто начать УСТ недостаточно, необходимо корректировать лечение до достижения цели и постоянно поддерживать целевые значения МК.

***Ступень 6. Применение препаратов второй линии и особые фармакологические аспекты***

Рассмотреть возможность назначения ингибиторов SGLT2, фенофибрата, урикозуриков (последние в нашей стране не зарегистрированы), при неэффективности перечисленных препаратов – пеглотиказы (также не зарегистрирована).

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что даже при

таком максимально лаконичном изложении документа, прослеживается четкая позиция авторов, направленная на необходимость строгого контроля уровня МК любыми доступными способами – от коррекции терапии сопутствующих заболеваний и рекомендаций по образу жизни и питанию до лекарственной терапии (АЛЛ или ФЕБ). Цель такого подхода очевидна – продление жизни пациента и улучшение ее качества.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zheng L, Zhu Y, Ma Y, et al. Relationship between hyperuricemia and the risk of cardiovascular events and chronic kidney disease in both the general population and hypertensive patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2024 Mar 15;399:131779. doi: 10.1016/j.ijcard.2024.131779.
2. Cipolletta E, Moroncini G. Gout as a cardiovascular risk factor: implications beyond the joint. *Prog Cardiovasc Dis.* 2026 Mar-Apr;95:64-65. doi: 10.1016/j.pcad.2026.04.006.
3. Елисеев МС. Уратснижающая терапия и функция почек. Современная ревматология. 2023;17(2):109-115.
Eliseev MS. Urate-lowering therapy and kidney function. *Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):109-115. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115.
4. Johnson R, Gruev I, Yotov Y, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2025 update. *Eur J Intern Med.* 2026 Apr;146:106727. doi: 10.1016/j.ejim.2026.106727.
5. Russo E, Viazzi F, Pontremoli R, et al. Serum Uric Acid and Kidney Disease Measures Independently Predict Cardiovascular and Total Mortality: The Uric Acid Right for Heart Health (URRAH) Project. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Sep 27;8:713652. doi: 10.3389/fcvm.2021.713652.
6. Елисеев МС. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология. 2018;12(4):42-46.
Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(4):42-46. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-42-46.
7. Jamil Y, Alameddine D, Iskandarani ME, et al. Cardiovascular Outcomes of Uric Acid Lowering Medications: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rep.* 2024 Dec;26(12):1427-1437. doi: 10.1007/s11886-024-02138-y.
8. Wang X, Cheng X, Wan YW, et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat vs. Allopurinol in Gout Patients with Cardiovascular Diseases: A Target Trial Emulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2026 Jul 31:10.1002/cpt.70403. doi: 10.1002/cpt.70403.
9. https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/936_1
10. Елисеев МС. Комментарии к обновленным рекомендациям Американской коллегии ревматологов по лечению подагры. Уратснижающие препараты (часть 1). Современная ревматология. 2020;14(3):117-124.
Eliseev MS. Commentaries on the updated American College of Rheumatology guidelines for the management of gout. Urate-lowering drugs (Part 1). *Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(3):117-124. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-117-124.
11. Yang XH, Zhang BL, Cheng Y, et al. Febuxostat provides renoprotection in patients with hyperuricemia or gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2332956. doi: 10.1080/07853890.2024.2332956.
12. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Эффективность фебуксостата у пациентов с умеренным снижением функции почек: результаты пилотного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(10):6-11.
Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. Efficacy of Febuxostat in Patients with Moderate Renal Impairment: Results of a Pilot Study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2024;20(10):6-11. (In Russ.).
13. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ. Влияние фебуксостата на вероятность достижения целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и почечную функцию у пациентов с подагрой: результаты проспективного наблюдательного исследования. Эффективная фармакотерапия. 2023;19(29):16-21.
Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV. The Effect of Febuxostat on the Probability of Reaching the Target Serum Uric Acid Level and Renal Function in Patients with Gout: Results of a Prospective Observational Study. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023;19(29): 16-21 (In Russ.).
14. Елисеев МС, Чикина МН, Желябина ОВ, Кузьмина ЯИ. Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек. Современная ревматология. 2025;19(2):92-97.
Eliseev MS, Chikina MN, Zhelyabina OV, Kuzmina YaI. The dose of febuxostat required to achieve the target level of uric acid in patients with normal and impaired renal function. *Modern Rheumatology Journal.* 2025;19(2):92-97. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-92-97.
15. Zhang S, Xie Q, Xie S, et al. The association between urate-lowering therapies and treatment-related adverse events, liver damage, and major adverse cardiovascular events (MACE): A network meta-analysis of randomized trials. *Pharmacotherapy.* 2021 Sep;41(9):781-791. doi: 10.1002/phar.2609.
16. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ и др. Факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой: результаты проспективного исследования. Современная ревматология. 2022;16(1):52-59.
Zhelyabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, et al. Risk factors for type 2 diabetes mellitus in patients with gout: results from a prospective study. *Modern Rheumatology Journal.* 2022;16(1):52-59. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2022-1-52-59.
17. Saito Y, Tanaka A, Yoshida H, et al. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition by Febuxostat on Lipid Profiles of Patients with Hyperuricemia: Insights from Randomized PRIZE Study. *Nutrients.* 2024 Jul 19;16(14):2324. doi: 10.3390/nu16142324.
18. Елисеева МЕ, Цурко ВВ, Воробьев ПА. Пожилой пациент с подагрой, лечение у терапевта. Клиническая геронтология. 2015;21(5-6):3-9.
Eliseeva ME, Tsurko VV, Vorob'ev PA. Elderly patient with gout, treatment by a therapist. *Klinicheskaya gerontologiya.* 2015;21(5-6):3-9. (In Russ.).
19. Bathini L, Garg AX, Sontrop JM, et al. Initiation Dose of Allopurinol and the Risk of Severe Cutaneous Reactions in Older Adults With CKD: A Population-Based Cohort Study. *Am J Kidney Dis.* 2022 Dec;80(6):730-739. 2022;80(6):730-739. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.04.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.06.2026/02.09.2026/07.09.2026

**Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement**

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

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript for publication.

Елисеев М.С. https://orcid.org/0000-0003-1191-5831

BY 4.0

ИНФОРМАЦИЯ/INFORMATION

# Итоги работы Генеральной ассамблеи Лиги евразийских ревматологов (LEAR) в рамках VIII Евразийского конгресса ревматологов, Ташкент, 25–26 сентября 2026 г.
# Results of work of of the General Assembly of the League of Eurasian Rheumatologists (LEAR), held as part of the VIII Eurasian Congress of Rheumatology, Tashkent, September 25–26, 2026



**В рамках VIII Евразийского конгресса ревматологов, проходившего 25–26 сентября 2026 г. в Ташкенте, состоялось заседание Генеральной ассамблеи Лиги евразийских ревматологов (League of Eurasian Rheumatologists, LEAR). На заседании рассмотрены вопросы дальнейшего развития LEAR, избрания руководства, определения места проведения очередного конгресса, подготовки клинических рекомендаций, создания молодежного направления и расширения международного сотрудничества.**

**Участники Генеральной ассамблеи:**

В.И. Мазуров (Россия, онлайн), А.М. Лила (Россия), Г.А. Тогизбаев (Казахстан), Ш.Т. Баймухамедов (Казахстан), Х.Т. Мирахмедова (Узбекистан), Н.А. Дадабаева (Узбекистан), Н.А. Мартусевич (Беларусь), М.В. Масько (Беларусь), Н.А. Лобанченко (Кыргызстан), Г.М. Койлубаева (Кыргызстан), С.М. Шукурова (Таджикистан), Ф.М. Зоидова (Таджикистан), Ш.Ф. Гадиева (Азербайджан), Н.И. Гусейнов (Азербайджан).

**Основные выступления и обсуждение**

*Профессор Г.А. Тогизбаев* в своем докладе обозначил два ключевых организационных вопроса: избрание президента LEAR и определение места проведения следующего конгресса. Он предложил кандидатуру профессора А.М. Лила на должность президента LEAR и проведение IX Евразийского конгресса ревматологов в Москве в 2028 г., приурочив его к 70-летию ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» и 80-летию академика Е.Л. Насонова, почетного президента LEAR.

*Академик В.И. Мазуров* высоко оценил научный и организационный уровень конгресса, участие в его работе представителей стран СНГ, ревматологов и специалистов смежных направлений, а также подчеркнул значение сохранения и развития международных профессиональных контактов. Отдельно был отмечен вклад Г.А. Тогизбаева в развитие международного сотрудничества.

*Профессор Н.А. Мартусевич* (Беларусь) акцентировала внимание на профессиональных контактах Г.А. Тогизбаева

со странами Востока и его активной роли в международном взаимодействии как значимые для работы вице-президента LEAR.

**Решения Генеральной ассамблеи**

*Место проведения следующего конгресса.* По результатам голосования местом проведения IX Евразийского конгресса ревматологов в 2028 г. определена Москва, Российская Федерация.

*Президент LEAR.* Президентом LEAR избран А.М. Лила – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».

*Вице-президент LEAR.* Участники поддержали предложение избрать вице-президентом LEAR Г.А. Тогизбаева – д.м.н., профессора, главного внештатного ревматолога Минздрава Республики Казахстан, председателя РОО «Казахская коллегия ревматологии», вице-президента Азиатско-Тихоокеанской лиги ревматологических ассоциаций (Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, APLAR).

*Почетный президент LEAR.* По решению участников ассамблеи им стал академик РАН В.И. Мазуров, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации.

**Научные и организационные направления дальнейшей работы**

1. *Организационная структура LEAR.* Рекомендовано совершенствование организационной структуры LEAR, включая распределение функций и взаимодействие президента и вице-президентов, с последующим представлением предложений для обсуждения.

2. *Клинические рекомендации LEAR.* На Генеральной ассамблее сообщено о выходе клинических рекомендаций LEAR по остеоартриту и системной красной волчанке. Предложено продолжить подготовку общих клинических рекомендаций LEAR, в качестве следующих направлений выбраны системная склеродермия, болезнь Шегрена и подагра.

3. *Научная программа IX Евразийского конгресса.* Рекомендовано сформировать научную программу следующего конгресса с максимально широким охватом основных нозологических форм ревматических заболеваний и предусмотреть представление результатов совместных научных исследований специалистов стран – участниц LEAR.

4. *Евразийское движение молодых ревматологов.* Указано на важность создания в рамках LEAR Евразийского движения молодых ревматологов. Инициативу профессора Г.А. Тогизбаева поддержал академик В.И. Мазуров.

5. *Поддержка молодых специалистов.* Предложено сформировать сообщество молодых ревматологов, определив по два представителя от каждой страны – участницы LEAR, с целью привлечения их к совместным научным исследованиям и участию в зарубежных конгрессах с представлением результатов научных работ. Информация о молодых специалистах будет размещаться на сайте LEAR.

6. *Международная подготовка молодежи.* Рекомендовано содействовать подготовке молодых ревматологов на английском языке для профессионального и научного сотрудничества с центрами Азии, Европы и Америки.

7. *Международное сотрудничество.* Подчеркнуто значение дальнейшего развития сотрудничества LEAR с APLAR, Европейским альянсом ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и Панамериканской лигой ассоциаций ревматологов (Pan American League of Associations of Rheumatology, PANLAR), в том числе в целях поддержки научной и образовательной деятельности молодых ревматологов.

8. *Участие LEAR в Конгрессе APLAR 2029.* Объявлено о запланированном на 2029 г. в Астане Конгрессе APLAR, в котором, как ожидается, примут участие более 2000 специалистов из 80 стран. Рекомендовано проработать участие в этом мероприятии представителей LEAR, в том числе молодых ревматологов, а также включить в научную программу результаты совместных исследований.

9. *Передача эстафеты конгресса.* Предложено на официальной церемонии закрытия объявить о передаче Узбекистаном эстафеты проведения следующего Евразийского конгресса ревматологов Российской Федерации и предусмотреть символическую церемонию передачи.

10. *Освещение итогов конгресса.* Запланировано подготовить публикации по итогам конгресса в профессиональных журналах «Современная ревматология», «Вестник» и «Ревматология Казахстана», а также использовать общую фотографию участников при подготовке материалов.

11. *Символика LEAR.* Предложено создать гимн LEAR, который будет звучать на ее мероприятиях.

**Заключение**

Ключевыми итогами Генеральной ассамблеи стали определение Москвы местом проведения IX Евразийского конгресса ревматологов в 2028 г., избрание академика А.М. Лила президентом LEAR и профессора Г.А. Тогизбаева вице-президентом LEAR, а также обсуждение дальнейшего развития организационной структуры лиги и ее научно-образовательной деятельности.

В числе приоритетных направлений обозначены подготовка научной программы следующего конгресса, развитие совместных научных исследований и клинических рекомендаций LEAR, создание Евразийского движения молодых ревматологов, поддержка международной подготовки молодых специалистов и расширение сотрудничества с APLAR, EULAR и PANLAR.

*Президент LEAR,*
*профессор Г.А. Тогизбаев*