

ISSN 2078-5631 (Print)
ISSN 2949-2807 (Online)

Издается с 2002 года. Включен в Перечень ВАК

Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский АЛФАВИТ № 12 / 2026



Rheumatology
in general medical practice

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

РЕВМАТОЛОГИЯ в общей врачебной практике (1)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

Научный сайт журнала
www.med-alphabet.com

Медицинский портал издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфмед»
+7 (495) 616-48-00
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства
Татьяна Владимировна Синецка

Адрес редакции
Москва, ул. Академика Королева,
13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала
Сергей Сергеевич Петриков
д.м.н., проф., член-корр. РАН

Руководитель проекта
«Ревматология в общей врачебной
практике»

Светлана Владиславовна Фомина,
medalfavit@inbox.ru

Руководитель отдела продвижения,
распространения и выставочной
деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК (К2).
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат
редакции журнала «Медицинский
алфавит». Любое воспроизведение
материалов и иллюстраций
допускается с письменного
разрешения издателя и указанием
ссылки на журнал.

К публикации принимаются статьи,
подготовленные в соответствии
с правилами редакции.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.

В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ №7711514 04.01.2002.

Подписка: на портале
www.medalfavit.ru, e-mail: podpiska.ma@mail.ru, «Почта России»,
Индексы «Урал-Пресс»: 015670,
015671, 015672, 014355, 015673,
015674, 015675, 014400, 014160,
014824, 015676, 015677, 015678

Периодичность: 36 выпусков в год.
Подписано в печать 16.05.2026
Формат А4. Цена договорная.
© Медицинский алфавит, 2026

Содержание

- 8 **Опыт применения анифролумаба в лечении волчаночного панникулита**
Е. В. Калинина, В. П. Голоскова, А. Р. Бабаева
- 14 **Лекарственная терапия БДПК в реальной клинической практике**
М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, Я. И. Кузьмина
- 18 **Оценка активности ревматоидного артрита и проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике**
Н. М. Русланова, Л. П. Евстигнеева
- 24 **Влияние ревматологического сопровождения на послеоперационный прогноз при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с ревматоидным артритом**
Э. Р. Хасанов, И. Ф. Ахтямов
- 28 **Приверженность лечению пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника**
М. И. Юпатова, Ф. Д. Агранат, Л. Р. Гафурова, Е. В. Егорова, О. А. Кирносорова, Н. М. Никитина
- 34 **Оценка клинического течения гонартроза у пациентов с метаболическим синдромом на фоне комплексного лечения с применением остеопатической коррекции соматических дисфункций**
И. Б. Беляева, А. Д. Мохов, Е. С. Жугорова
- 38 **Цитокиновые кластеры при ревматоидном артрите: патогенетические параллели**
А. А. Баранов, Н. А. Лапкина, Л. Б. Шубин, И. М. Воронцова, П. А. Чижов, О. В. Лебедев, Т. А. Буйдина, Е. В. Никитина, И. А. Горюхов
- 44 **Оценка возможности использования фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом**
П. И. Кулакова, Г. В. Лукина, Е. А. Александрова, А. А. Новиков, М. А. Борисова
- 49 **Ревматоидный артрит и интерстициальные заболевания легких: современные подходы к терапии**
Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. А. Седельникова

Журнал «Медицинский алфавит» включен в «Белый список» РЦНИ, 2 уровень; в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (II Квартиль) по специальностям:

- 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 3.1.6 Онкология, лучевая терапия (медицинские науки),
- 3.1.7 Стоматология (медицинские науки),
- 3.1.9 Хирургия (медицинские науки),
- 3.1.12 Анестезиология и реаниматология,
- 3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки),
- 3.1.20 Кардиология (медицинские науки),
- 3.1.23 Дерматовенерология (медицинские науки),
- 3.1.24 Неврология (медицинские науки),
- 3.1.27 Ревматология (медицинские науки),
- 3.1.29 Пульмонология (медицинские науки),
- 3.2.1 Гигиена (медицинские науки),
- 3.2.2 Эпидемиология (медицинские науки),
- 3.3.8 Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 3.1.2 Челюстно-лицевая хирургия (медицинские науки),

- 3.1.17 Психиатрия и наркология (медицинские науки),
- 3.1.19 Эндокринология (медицинские науки),
- 3.1.21 Педиатрия (медицинские науки),
- 3.1.22 Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 3.1.25 Лучевая диагностика (медицинские науки),
- 3.1.30 Гастроэнтерология и диетология (медицинские науки),
- 3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Батюкина С. В., Эбзеева Е. Ю., Шаталова Н. А. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной (медикаментозной) депрессии. *Медицинский алфавит*. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatiana Sinitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800
medalfavit@mail.ru
Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13 Academician
Korolev Str., Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Sergey Petrikov
Corr. Member of RAS, Doctor
of Medical Sciences (habilit.), Professor

'Rheumatology in General Medical Practice' Project Manager

Svetlana Fomina,
medalfavit@inbox.ru

Promotion and Distribution

Boris Budovich
medalfavit_pr@mail.ru

The *Medical Alphabet* is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (IIQ).

Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the *Medical Alphabet* after a written permission of the publisher.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication.

The Editorial Office is not responsible for content of ads.

Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ No. 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 36 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Price: free.

Signed for press: 16 May 2026.
© 2026 Medical Alphabet

Contents

- 8 Experience with anifrolumab in the treatment of lupus paniculitis**
E. V. Kalinina, V. P. Goloskova, A. R. Babaeva
- 14 Drug therapy for CPPD in real clinical practice**
M. S. Eliseev, M. N. Chikina, Ya. I. Kuzmina
- 18 Assessment of rheumatoid arthritis activity and treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs in outpatients in routine clinical practice**
N. M. Ruslanova, L. P. Evstigneeva
- 24 The effect of rheumatological support on the postoperative prognosis after hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis**
E. R. Khasanov, I. F. Akhtiamov
- 28 Treatment adherence of patients with inflammatory diseases of the joints and spine**
M. I. Yumatova, F. D. Agranat, L. R. Gafurova, E. V. Egorova, O. A. Kirnosova, N. M. Nikitina
- 34 Evaluation of the clinical course of gonarthrosis in patients with metabolic syndrome during complex treatment using osteopathic correction of somatic dysfunctions**
I. B. Belyaeva, A. D. Mokhov, E. S. Zhugrova
- 38 Cytokine clusters in rheumatoid arthritis: pathogenetic parallels**
A. A. Baranov, N. A. Lapkina, L. B. Shubin, I. M. Vorontsova, P. A. Chizhov, O. V. Lebedev, T. A. Buydina, E. V. Nikitina, I. A. Gorohov
- 44 Evaluation of the possibility of using fecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis**
P. I. Kulakova, G. V. Lukina, E. A. Alexandrova, A. A. Novikov, M. A. Borisova
- 49 Rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: modern approaches to therapy**
B. S. Belov, N. V. Muravyeva, M. A. Sedelnikova

The *Medical Alphabet* is included into <https://www.rcsi.science/> and the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences (II a) in the following specialties:

- 3.1.4 Obstetrics and gynecology (Medical sciences),
- 3.1.6 Oncology, radiation therapy (Medical sciences),
- 3.1.7 Dentistry (Medical sciences),
- 3.1.9 Surgery (Medical sciences),
- 3.1.12 Anesthesiology and resuscitation,
- 3.1.18 Internal medicine (Medical sciences),
- 3.1.20 Cardiology (Medical sciences),
- 3.1.23 Dermatovenereology (Medical sciences),
- 3.1.24 Neurology (Medical sciences),
- 3.1.27 Rheumatology (Medical sciences),
- 3.1.29 Pulmonology (Medical sciences),
- 3.2.1 Hygiene (Medical sciences),
- 3.2.2 Epidemiology (Medical sciences),
- 3.3.8 Clinical laboratory diagnostics (Medical sciences),

- 3.1.2 Oral and maxillofacial surgery (Medical sciences),
- 3.1.17 Psychiatry and narcology (Medical sciences),
- 3.1.19 Endocrinology (Medical sciences),
- 3.1.21 Pediatrics (Medical sciences),
- 3.1.22 Infectious diseases (Medical sciences),
- 3.1.25 Radiation diagnostics (Medical sciences),
- 3.1.30 Gastroenterology and dietology (Medical sciences),
- 3.1.33 Rehabilitation medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy (Medical sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Batyukina C. V., Ebzeeva E. Yu., Shatalova N. A. Medications associated with development of drug-induced depression. *Medical alphabet*. 2020; (11): 36–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-11-36-45>

Главный редактор журнала

Петриков Сергей Сергеевич, д.м.н., проф., член-корр. РАН,
директор ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология в общей врачебной практике»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., заслуженный врач РФ, профессор кафедры, почетный зав. кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Орлова Светлана Владимировна («Диетология и нутрициология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой диетологии и клинической нутрициологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы» (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, проф. кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Филатова Елена Глебовна («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Редакционная коллегия серии «Ревматология в общей врачебной практике»

Главный редактор серии

Бабаева Аида Руфатовна (Волгоград), д.м.н., проф., зав. кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный специалист-ревматолог Южного федерального округа

Беляева Ирина Борисовна (Санкт-Петербург), д.м.н., профессор, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России

Дубиков Александр Иванович (г. Владивосток), д.м.н., проф. ФГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, гл. внештатный ревматолог Департамента здравоохранения Приморского края

Дыдыкина Ирина Степановна (Москва), к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории изучения эволюции ревматоидного артрита ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Елисеев Максим Сергеевич (Москва), к.м.н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Лукина Галина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы», зав. научно-исследовательским отделом ревматологии, рук. Московского городского ревматологического центра, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Полунина Ольга Сергеевна (г. Астрахань), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

Торопцова Наталья Владимировна (Москва), д.м.н., зав. лабораторией по остеопорозу ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Editor-in-Chief

Petrikov S. S., Doctor of Medical Sciences (habil.), professor,
director of Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V. G. (*Epidemiology and Hygiene*),
DMSci (habil.), professor, RAS acad., Central Research
Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E. V. (*Diagnostics and Oncotherapy*),
DMSci (habil.), professor, National Medical Research
Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A. R. (*Rheumatology in general medical
practice*), DMSci (habil.), professor, Volgograd State
Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V. E. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, vice president of the Russian Menopause
Association, Moscow Regional Research Institute for
Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O. L. (*Comorbid Conditions*), DMSci (habil.),
professor, Research Institute for Complex Problems
of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N. F. (*Modern Functional Diagnostics*),
DMSci (habil.), professor, Russian Medical Academy
for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V. L. (*Neurology and Psychiatry*),
DMSci (habil.), professor, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University)
(Moscow, Russia)

Evdokimov E. A. (*Emergency Medicine*), DMSci (habil.),
professor, Russian Medical Academy for Continuing
Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L. S. (*Dermatology*), DMSci (habil.), professor,
Central State Medical Academy of the Administrative
Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I. V. (*Modern Gynecology*), DMSci (habil.),
professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Kulakov A. A. (*Dentistry*), DMSci (habil.), professor,
RASci corr. member, Central Research Institute of
Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O. N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci,
professor, Central State Medical Academy of the
Administrative Department of the President of Russia
(Moscow, Russia)

Orlova N. V. (*Modern Polyclinic*), DMSci (habil.),
professor, Pirogov Russian National Research Medical
University (Moscow, Russia)

Orlova S. V. (*Dietetics and Nutrition*), DM Sci (habil.),
professor, head of Dept of Dietetics and Clinical
Nutritiology, Chief Researcher, Peoples' Friendship
University of Russia n.a. Patrice Lumumba (Moscow,
Russia)

Ostroumova O. D., DM Sci (habil.), prof., Russian
Medical Academy for Continuing Professional
Education, First Moscow State Medical University
n.a. I.M. Sechenov, Central State Medical Academy
of the Administrative Department of the President of
Russia (Moscow, Russia)

Sandrikov V. A., RASci acad., Russian Scientific Centre
for Surgery n.a. acad. B. V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Filatova E. G., (*Neurology and Psychiatry*), DMSci (habil.),
prof. at I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University), Moscow, Russia

Scherbo S. N. (*Modern Laboratory*), DMSci (habil.),
prof., Russian National Research Medical University
n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Rheumatology in General Medical Practice' series

Editor-in-Chief

Babaeva A. R., DMSci (habil.), professor
Volgograd State Medical University, chief freelance rheumatologist of the Southern Federal District
(Volgograd, Russia)

Belyaeva I. B. (St. Petersburg), DMSci (habil.),
professor, associate professor the Department
of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary
Disability and Quality of Medical Care. E. E. Eichwald
of Mechnikov North-West State Medical University

Dubikov A. I., DMSci (habil.), professor
Pacific State Medical University, chief freelance
rheumatologist of the Primorsky Krai Health Department
(Vladivostok, Russia)

Dydykina I. S. (Moscow), PhD Med, leading
researcher at Laboratory for Studying the Evolution of
Rheumatoid Arthritis, V. A. Nasonova Research Institute
of Rheumatology (Moscow, Russia)

Eliseev M. S., PhD Med, head of Laboratory
of Microcrystalline Arthritis, V. A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Lukina G. V., DMSci (habil.), professor
A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, head
of Moscow City Rheumatology Centre, V. A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Polunina O. S., DMSci (habil.), professor
Astrakhan State Medical University (Astrakhan, Russia)

Toroptsova N. V., DMSci (habil.)
V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
(Moscow, Russia)

Опыт применения анифролумаба в лечении волчаночного панникулита

Е. В. Калинина, В. П. Голоскова, А. Р. Бабаева

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Одним из наиболее частых проявлений системной красной волчанки (СКВ) является поражение кожи. Наряду с классической волчаночной эритемой и подострой кожной волчанкой возможно глубокое поражение подкожно-жировой клетчатки – волчаночный панникулит. Образование подкожных узлов с последующей атрофией представляет собой не только косметический дефект, но и говорит об активности иммунного воспаления. Этот феномен привлекает внимание клиницистов, т.к. требует тщательного дифференциального диагноза и более агрессивной болезнь-модифицирующей терапии. В статье представлено клиническое наблюдение, демонстрирующее редкое кожное проявление СКВ – люпус-панникулит у молодой пациентки с отягощенным наследственным анамнезом. Заболевание дебютировало в юношеском возрасте с кожного синдрома, в связи с чем первоначально ставили диагноз дискоидной волчанки. Уже на ранних сроках стали появляться подкожные узлы, был положительным антинуклеарный фактор (АНФ). В последующем были обнаружены антитела к нативной ДНК, манифестировали гематологические и суставные проявления, что позволило установить диагноз СКВ через 2 года после дебюта, при этом наличие люпус-панникулита не было отражено в диагнозе. Проводимая стандартная терапия СКВ не позволила достигнуть ремиссии либо низкой активности заболевания. В связи с сохраняющейся активностью СКВ, преобладанием кожных проявлений пациентке было проведено лечение генно-инженерным биологическим препаратом (анифролумаб). Под воздействием комбинированной терапии с включением анифролумаба произошел быстрый регресс кожных проявлений, был полностью купирован люпус-панникулит, активность снизилась до уровня минимальной. Таким образом, анифролумаб оказался высокоэффективной терапевтической опцией при лечении волчаночного панникулита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: системная красная волчанка, панникулит, анифролумаб.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience with anifrolumab in the treatment of lupus panniculitis

E. V. Kalinina, V. P. Goloskova, A. R. Babaeva

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

SUMMARY

One of the commonest manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) is skin damage. In addition to classic lupus erythema and subacute cutaneous lesion, deep damage to the subcutaneous fat, known as lupus panniculitis, can occur. The formation of subcutaneous nodules, followed by atrophy, is not only a cosmetic issue but also indicates the presence of active immune inflammation. This phenomenon needs the attention of clinicians, as it requires careful differential diagnosis and aggressive disease-modifying therapy. The article presents a clinical observation demonstrating a rare skin manifestation of SLE – lupus panniculitis in a young patient with a SLE family history. The disease debuted in adolescence with a skin syndrome, which led to the initial diagnosis of discoid lupus. Subcutaneous nodes began to appear early on, and anti-nuclear factor (ANF) was positive. Subsequently, antibodies to native DNA were detected, and hematological and joint manifestations presented, what enabled the diagnosis of SLE two years after onset, while the presence of panniculitis was not indicated in the diagnosis formulation. The standard therapy for SLE did not result in remission or low disease activity. Due to the persistent activity of SLE and the predominance of skin manifestations, the patient was treated with the biological drug anifrolumab. Combined therapy including anifrolumab led to a rapid regression of skin manifestations, lupus panniculitis was completely resolved, and activity decreased to the level of minimal. Thus, anifrolumab proved to be a highly effective therapeutic option in the treatment of lupus panniculitis.

KEYWORDS: systemic lupus erythematosus, panniculitis, anifrolumab.

CONFLICT OF INTEREST. Authors declare no conflict of interest.

Введение

Действующие клинические рекомендации определяют системную красную волчанку (СКВ) как системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра и цитоплазмы с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. Для СКВ весьма характерен клинический полиморфизм, который в значительной степени зависит от спектра иммунологических нарушений. На основании преобладания того или иного клинического феномена выделяют такие фенотипы заболевания, как СКВ с преимущественным поражением кожи, СКВ с поражением почек (люпус-нефритом), СКВ с поражением центральной нервной системы (нейролюпус), СКВ с поражением легких, СКВ с гематологическими нарушениями (тромбоцитопенией), СКВ с антифофолипидным синдромом и др. Такое

разделение вполне оправдано не только в связи с патогенетическими особенностями СКВ, но и с практических позиций, т.к. преобладающий синдром определяет рациональный вариант иммуномодулирующей терапии [1–3].

Одной из возможных форм кожных проявлений СКВ является панникулит, квалифицируемый как волчаночный панникулит (люпус-панникулит). Подкожные узлы у пациента с красной волчанкой впервые описал Капоши в 1883 г. [4, 5]. С момента появления той публикации и до начала XX в. имелись многочисленные разногласия по поводу происхождения подкожных узлов. Так называемая глубокая волчанка была признана отдельной нозологической формой, характеризующейся определенными клиническими и гистопатологическими чертами. Наряду с этим панникулит рассматривали как кожное проявление красной волчанки и саркоидоза [4, 6]. В 1940 г. американский специалист

Ирганг описал пациента с подкожной инфильтрированной бляшкой на спине, ассоциированной с дискоидными высыпаниями на лице [4]. Для обозначения данного процесса он впервые предложил термин «волчаночный панникулит». Позже Arnold и соавт. опубликовали описание 4 новых случаев волчаночного панникулита в отсутствие дискоидных поражений кожи [4]. В связи с этим было высказано предположение, что волчаночный панникулит является отдельной нозологической формой [4, 6].

В настоящее время преобладающей является концепция люпус-панникулита как особой формы волчанки, которая может возникать до или после развития дискоидных очагов либо системных поражений, а также являться изолированным вариантом заболевания [7]. Морфологически это воспаление подкожной жировой клетчатки, в патогенезе которого лежат отложения иммунных комплексов, васкулит мелких сосудов, активация комплемента и местная клеточноопосредованная реакция с некрозом жира и фиброзом. Согласно современной морфологической классификации панникулиты подразделяют на септальные (преимущественная локализация воспалительного процесса в соединительнотканых перегородках между жировыми дольками) и лобулярные (с поражением преимущественно самих жировых долек). Оба варианта заболевания могут протекать с развитием клинико-морфологической картины васкулита или без него. Наряду с этим существуют различия и по характеру воспалительной клеточной инфильтрации при различных вариантах панникулита. Так, при септальном панникулите, к которому относят и узловатую эритему, помимо инфильтративного васкулита происходит преимущественно лимфоцитарно-плазмочитарная и гистиоцитарная инфильтрация тканей без развития некрозов и формирования абсцессов [4, 8].

Волчаночный панникулит представлен глубокими подкожными узлами или бляшками, иногда возвышающимися над кожей [9, 10]. Наиболее часто поражаются проксимальные части конечностей, особенно латеральные участки плеч и предплечий, ягодицы, корпус, грудь, лицо, кожа волосистой части головы. Узлы могут быть изолированными или множественными, при этом у детей и лиц молодого возраста наблюдается предрасположенность к поражению лица [8]. Весьма характерной чертой является эритема в зоне или по окружности узлов, наличие типичных дискоидных высыпаний с характерным шелушением, фолликулярным гиперкератозом, атрофией, нарушением пигментации, телеангиоэктазиями, изъязвлениями (последний феномен регистрируется в 28% случаев) [4, 9, 10].

Для волчаночного панникулита типично хроническое рецидивирующее течение. В местах разрешения узлов остаются западающие участки липоатрофии [4, 6]. Персистирующие участки липоатрофии в области плеч и предплечий являются настолько типичными симптомами, что позволяют поставить диагноз ретроспективно [4, 7]. Как отмечалось выше, панникулит может быть единственным проявлением заболевания либо сочетаться с картиной дискоидной или системной красной волчанки [4, 8]. Симптомы люпус-панникулита, дискоидной и системной красной волчанки могут возникать одновременно, а также последовательно [4, 8, 9].

С морфологических позиций люпус-панникулит чаще квалифицируется как септальный, однако некоторые авторы относят его к третьему варианту – смешанному, характеризующемуся сочетанием септальной и лобулярной форм поражения. Классификационные критерии в данном случае основываются на том, что поражение жировой ткани при волчаночном панникулите локализовано преимущественно в лобулярном компоненте, однако часто оно сопровождается поражением септальной части [4, 7]. Диагноз люпус-панникулита подтверждается биопсией, которая обычно демонстрирует лобулярный панникулит с периваскулярным и периаднексальным воспалением, без васкулита сосудов дермы [4, 8, 9]. Аутоантитела (АНФ, анти-dsDNA) положительны у большинства пациентов, но специфичны не всегда. В связи с этим возникают определенные трудности при проведении дифференциальной диагностики волчаночного панникулита с идиопатическим панникулитом, саркоидозом и подострой кожной волчанкой [4, 9]. Вместе с тем своевременная и правильная диагностика СКВ у пациентов с панникулитом чрезвычайно важна для проведения адекватного лечения.

В современной терапии СКВ одним из основных фокусов являются интерфероны (ИФН) I типа, так как именно их избыточная активация (так называемый интерфероновый автограф) является ключевым патогенетическим маркером болезни [11–13]. Установлено, что наличие ИФН-«автографа» положительно коррелирует с тяжестью СКВ [11, 12]. Для пациентов с более высокой экспрессией ИФН-стимулированных генов (ИСГ) характерно преимущественное поражение кожи, алопеция, гематологические нарушения; поражение нервной системы, напротив, встречается реже [11, 13, 14]. Поражение кожи у пациентов, вероятно, связано с эпидермальным синтезом ИФН I типа, что сопровождается локальным воспалением и фоточувствительностью. ИФН-«автограф» может являться потенциальным прогностическим маркером ответа на биологическую терапию [15]. В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что низкая экспрессия системы ИФН I типа до начала лечения ассоциируется с более высокой ее эффективностью [14, 15]. С учетом этих данных ИФН I типа и его рецепторы в настоящее время считаются мишенями для препаратов, которые могут использоваться в лечении СКВ [16]. Таким препаратом является анифролумаб (АФМ, Сафнело) – человеческое моноклональное антитело IgG1κ, продуцируемое в клетках миеломы мыши (NS0) с помощью технологии рекомбинантной ДНК, связывающееся с клеточным рецептором для ИФН α (IFNAR 1) с высокой аффинностью и специфичностью [16, 17]. К настоящему времени проведено несколько международных рандомизированных клинических исследований эффективности и безопасности АФМ у пациентов с СКВ: MUSE (II фаза), TULIP-1, TULIP-2 и TULIP-LTE (III фаза) [16, 17]. На основании результатов этих исследований АФМ был зарегистрирован для использования у пациентов с умеренной и высокой активностью СКВ [16–18]. В Российской Федерации АФМ зарегистрирован 27 февраля 2023 г. в качестве дополнительной терапии для лечения взрослых пациентов с активной среднетяжелой и тяжелой СКВ при наличии аутоантител и при недостаточном ответе на стандартную терапию [18].

В настоящем сообщении нам хотелось поделиться опытом применения АФМ у пациентки с СКВ с преимущественно кожными проявлениями в форме люпус-панникулита.

Цель: на примере клинического наблюдения проанализировать трудности диагностики и лечения редких проявлений СКВ, а также продемонстрировать положительный опыт применения ингибитора интерферона I типа анифролумаба в лечении пациентки с СКВ и рецидивирующим панникулитом.

Материалы и методы

Клиническое наблюдение пациентки с диагнозом системной красной волчанки, с поражением кожи, подкожной жировой клетчатки, гематологическими и иммунологическими изменениями. Спектр исследований включал общепринятые методы: тщательный сбор и анализ жалоб, анамнеза заболевания и жизни, проведение детального физикального обследования, расширенное лабораторное и инструментальное обследование пациентки.

Результаты

Пациентка К. 2000 г. рождения наблюдается в клинике факультетской терапии Волгоградского государственного медицинского университета (ВолГМУ) по поводу СКВ с 2022 г. В июле 2025 г. была госпитализирована с жалобами на эритематозные высыпания на коже лица, образование опухолевидных образований в области правой щеки, боли воспалительного характера в суставах кистей, коленных суставах, утреннюю скованность в суставах до 30 минут, общую слабость.

Анамнез заболевания. Заболевание дебютировало в августе 2015 г. эритематозными высыпаниями на коже лица, тогда же наблюдалось изменение лабораторных показателей в виде ускорения СОЭ, повышения С-реактивного белка, повышения антинуклеарного фактора. Первоначально наблюдалась у дерматолога с диагнозом дискоидной красной волчанки, получала гидроксихлорохин, топическую терапию глюкокортикостероидами (ГКС) без значительного эффекта. С декабря 2015 г. стали появляться опухолевидные образования в области плеч, проводилась пункционная биопсия, осмотрена онкологом, данных за злокачественное новообразование выявлено не было. В последующем узлы разрешались на фоне терапии с исходом в атрофию подкожной жировой клетчатки. В сентябре 2016 г. проводилось оперативное лечение по поводу абсцесса правого бедра, получала амикацин, в анализах крови было увеличение СОЭ до 47 мм/час. В октябре 2016 г. в анализах крови стали фиксироваться лейкопения, гипоккомplementемия – снижение С4, повышение антител к нативной ДНК до 1,5 от нормальных значений. С учетом наличия гнойного воспаления (абсцесс бедра месяцем ранее) пациентке было рекомендовано лечение амоксициклом, на фоне которого развилась аллергическая реакция по типу отека Квинке и крапивницы, потребовавшая инфузии преднизолона. На фоне внутривенного введения ГКС пациентка отметила регресс эритемы на лице. В последующем, после отмены преднизолона, вновь стали нарастать слабость,

ускорение СОЭ в анализах крови до 45 мм/час, амбулаторно проходила обследования у инфекциониста, данных за инфекционный процесс выявлено не было.

В мае 2017 г. повторное обращение к ревматологу в связи с усилением высыпаний на коже лица, в анализах крови АНФ 1:160, антитела к нативной ДНК в 10 раз превышали норму, РФ 2 нормы, АЦЦП 2 нормы. Установлен диагноз недифференцированного заболевания соединительной ткани, был назначен гидроксихлорохин в дозе 400 мг/сут, препарат продолжила принимать до 4 месяцев, высыпания на коже померкли. Однако в анализах крови с сентября 2017 г. антитела к нативной ДНК 23 нормы, АНФ 1:320.

В ноябре 2017 г. госпитализирована в УДКБ г. Москвы, установлен диагноз системной красной волчанки (АНФ+, АЕ к ДНК+, гипоккомplementемия, лейкопения). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена медиастинальная лимфаденопатия с отсеком в верхушки обоих легких, Диаскинтест – положительный на тот момент. После выписки была госпитализирована в противотуберкулезный диспансер по месту жительства, получала комбинированную противотуберкулезную терапию (рифампицин, изониазид, этамбутол, пирразинамид) в течение 9 месяцев. Во время лечения в противотуберкулезном диспансере иммуносупрессивную терапию не получала.

В сентябре 2018 г. повторно госпитализирована в УДКБ г. Москвы. В клинической картине заболевания появился суставной синдром: артрит правого лучезапястного сустава и коленных суставов. При обследовании в анализах крови СОЭ 13 мм/час, гемоглобин 113 г/л, лейкоциты $4,4 \times 10^9$, тромбоциты 408×10^9 , АНФ 1:640, АТ к ДНК 35,8 МЕ/мл. По данным КТ органов грудной клетки (27.09.2018) незначительная динамика по сравнению с 10.2017 (в нижней доле левого легкого сохраняются очаги прежних размеров, медиастинальная лимфаденопатия с небольшой положительной динамикой, спленомегалия с многочисленными кальцинатами). Назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 16 мг/сут, гидроксихлорохин – 300 мг/сут, получена консультация фтизиатра, который исключил активный туберкулез. После выписки был продолжен прием метилпреднизолона 4 мг/сутки, гидроксихлорохин 400 мг/сут. Лабораторно в анализах крови от 09.2020: общий анализ крови в норме, АНФ 1:640, АТ к ДНК 10 норм.

В марте 2021 г. пациентка отметила появление опухолевидного образования в подвздошной области слева, осмотрена хирургом, было проведено иссечение новообразования, по данным гистологического исследования – картина, более соответствующая цистециркозу (очаг неспецифического гранулематозного воспаления с абсцедированием и формированием полости с яйцом в центре). Находилась на лечении у инфекциониста, получала противогельминтную терапию бильтрицидом. Однако по данным гистологического пересмотра биоптата цистециркоз был исключен. Антитела к цистицеркам не обнаружены, противогельминтная терапия была прекращена. Пациентка продолжала принимать гидроксихлорохин 400 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут.

В 2022 г. вновь стали появляться болезненные опухолевидные образования в области правой стороны шеи и левой височной области, неоднократно осматривалась хирургом,

онкологом, проводилось иссечение новообразований, по данным гистологического исследования выявлялось хроническое воспаление. В июне 2022 г. была госпитализирована на ревматологические койки ГУЗ КБ № 4, образования на коже лица впервые были интерпретированы как явления волчаночного панникулита. В анализах крови выявлялось повышение СОЭ до 33 мм/час, анемия легкой степени смешанного генеза до 102 г/л, лейкоциты $4,4 \times 10^9$, нормокплементемия. АНФ 1:160. В стационарных условиях проводились инфузии преднизолона 60–30 мг в/в капельно, к лечению добавлен азатиоприн 100 мг/сут. После выписки продолжила прием метилпреднизолона 4 мг/сут в комбинации с гидроксихлорохином 400 мг/сут и азатиоприном 100 мг/сут. После двух месяцев терапии пациентка отметила положительный эффект в виде регресса образований в области лица с исходом в атрофию подкожной жировой клетчатки. В динамике была выполнена компьютерная томография ОГК (01.02.2023) – очаговых инфильтративных изменений, а также лимфоаденопатии выявлено не было.

В начале 2024 г. произошел рецидив панникулита – появилось опухолевидное образование в области правой щеки. В анализах крови выявлена лейкопения до $3,2 \times 10^9$, в связи с этим доза азатиоприна уменьшена до 50 мг/сут, доза метилпреднизолона увеличена до 16 мг/сут, с рекомендацией снижения дозы при стабилизации состояния до 4 мг/сут, продолжала прием гидроксихлорохина в прежней дозе. На фоне указанной терапии вновь наметился регресс образований в области лица, но при снижении дозы преднизолона нарастали явления панникулита. В феврале 2025 г. к терапии был добавлен микофенолата мофетил по 500 мг 2 раза в день. Несмотря на комбинированную терапию традиционными иммунодепрессантами, низкой активности или ремиссии заболевания достичь не удавалось. В начале июля 2025 г. консультирована в ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, в Университетской клинике № 3, в клинике ревматологии нефрологии и профпатологии им Е. М. Тареева, диагноз, тактика ведения и лечения пациентки были согласованы.

Анамнез жизни: вирусные гепатиты, венерические заболевания отрицает. Других хронических заболеваний не выявлено. Вредных привычек нет. Работает преподавателем танцев. Наследственность отягощена: мать пациентки страдает системной красной волчанкой, принимает постоянно гидроксихлорохин 400 мг/сут, метилпреднизолон 4 мг/сут.

При физикальном обследовании: состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,3 градуса по Цельсию. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Рост 165 см, вес 63 кг, ИМТ 23,1. Видимых экссудативных явлений в суставах не выявлено, движения в суставах в полном объеме. Пальпация суставов безболезненна. Обращает на себя внимание атрофия мягких тканей с деформацией контуров в щечной области справа в виде западения. Опухолевидные образования в щечной области справа с эритематозным ободком. Имеются участки атрофии подкожной жировой клетчатки на разгибательной поверхности правого плеча. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Сердце – тоны ритмичные,

ясные, патологические шумы не выявляются. ЧСС 76 в минуту. АД 120/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез в норме. Отеки не определяются.

Данные лабораторно-инструментального обследования: в общем анализе крови от 22.07.2025 лейкоциты $3,32 \times 10^9$, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты 373×10^9 , эритроциты 3,46, СОЭ 21 мм/час. Биохимический анализ крови от 22.07.2026: глюкоза 4,71 ммоль/л, АЛТ 26,1, АСТ 30,1, мочевины 4,3, креатинин 57,3 мкмоль/л, мочевины 306,1. Общий анализ мочи от 22.07.2025: белок не обнаружен, лейкоциты 1–2 в п/зрения. Диаскинтест 10 мм.

Иммунологические показатели: С3, С4 – фракции комплемента в норме от 03.07.2026. Суммарные антитела к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа: 0,85 (N0–1,5). ЭКГ от 22.07.2025 – синусовый ритм. ЭКГ без существенных изменений. КТ ОГК от 07.07.2026. Заключение: легкие без видимых очаговых и инфильтративных изменений. КТ-картина может соответствовать метатуберкулезным изменениям ВГЛУ. УЗИ органов брюшной полости от 10.07.2026. Заключение: незначительные диффузные изменения эхоструктуры печени, умеренные диффузные изменения эхоструктуры поджелудочной железы. Пациентка была осмотрена офтальмологом: установлен диагноз миопии слабой степени. Осмотрена фтизиатром: абсолютных противопоказаний к инициации терапии ГИБП выявлено не было, рекомендована инициация ГИБП на фоне курса превентивной химиотерапии туберкулеза с применением комбинации изониазида и пиразинамида.

На основании полученных данных был установлен диагноз: системная красная волчанка с поражением кожи (волчаночный панникулит), суставов (артралгии), гематологическими (лейкопения) и иммунологическими нарушениями (АНФ+, АГ к ДНК+, гипокплементемия) умеренной активности (индекс SLEDAI 2K – 8 баллов). Стероидозависимость.

Пациентка продолжила терапию метилпреднизолоном 4 мг/сут, азатиоприном 50 мг/сут, микофенолатом мофетил по 500 мг 2 раза в день, гидроксихлорохином 400 мг/сут. Учитывая недостаточную эффективность и сохранение активности СКВ на уровне средней, в июле 2025 г. пациентке была инициирована терапия анифролумабом в дозе 300 мг внутривенно 1 раз в 4 недели.

Уже после инициации пациентка отметила значимый регресс высыпаний и уплотнений на правой щеке, улучшение общего состояния, отсутствие артралгий. Через 4 месяца была достигнута низкая активность СКВ по индексу SLEDAI 2K – 2 балла, явления панникулита купированы. Побочных эффектов на фоне терапии анифролумабом не отмечено. Динамика кожных проявлений СКВ у пациентки под воздействием терапии АФМ представлена на фотографиях. В настоящее время пациентка продолжает получать анифролумаб в дозе 300 мг внутривенно 1 раз в 4 недели, низкие дозы ГКС – метилпреднизолон 2–4 мг/сут, гидроксихлорохин 400 мг/сут, микофенолата мофетил по 500 мг 2 раза в день. Каждые 6 месяцев проходит контроль тубинфицированности, данных за активный туберкулез нет. Трудоспособность пациентки сохранена.



Рисунок 1. До лечения анифролумабом



Рисунок 2. Через 2 месяца после терапии анифролумабом



Рисунок 3. Через 6 месяцев после терапии анифролумабом

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение представляет практический интерес в связи с тем, что демонстрирует достаточно редкую форму кожного синдрома при СКВ – волчаночный панникулит. Следует подчеркнуть, что дебют заболевания с кожных проявлений, невысокая активность процесса на ранних сроках заболевания, редкий феномен образования подкожных узлов в значительной мере определили позднюю диагностику СКВ и недостаточно активную патогенетическую терапию. Значительных усилий потребовал и дифференциальный диагноз СКВ с латентной инфекцией (паразитарной, туберкулезной) и онкопатологией. Этот аспект чрезвычайно важен, т.к. кожные проявления могут быть следствием разных процессов, прежде всего внелегочного туберкулеза, тем более что у пациентки находили внутригрудную лимфоаденопатию, очаговые изменения в верхушках легких, был положительный Диаскинтест. Вместе с тем проведенная курсовая противотуберкулезная терапия не привела к купированию кожного синдрома, что подтверждает аутоиммунный генез панникулита. Диагноз СКВ, люпус-панникулита был подтвержден повторными клиническими, морфологическими и иммунологическими исследованиями. Как следует из представленных данных, у пациентки имела место резистентность к проводимой стандартной терапии, в т.ч. комбинированной, что потребовало интенсификации лечения. Включение в схему терапии препарата анифролумаб позволило добиться купирования люпус-панникулита и достигнуть минимальной активности заболевания.

Полученный нами результат вполне соответствует накопленной доказательной базе эффективности и безопасности моноклональных антител, блокирующих активность ИФН типа I или его рецепторов, в фармакотерапии СКВ. Согласно действующим национальным и международным рекомендациям, препарат анифролумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1κ, связывающееся с клеточным рецептором для ИФНа (IFNAR1), используется в качестве дополнительной терапии СКВ среднетяжелого и тяжелого течения [2, 5, 17]. Много-

численными исследованиями было показано преимущество анифролумаба в отношении купирования кожных и суставных проявлений заболевания, в существенном повышении качества жизни пациентов [16–18]. Вполне обоснованно обновленные рекомендации EULAR 2023 рассматривают анифролумаб в качестве оптимальной опции для лечения пациентов с активной СКВ, резистентных к гидроксихлорохину и низким дозам ГКС, а также подчеркивают значение этого препарата в быстром купировании различных кожных поражений и в снижении стероидозависимости [5]. Полученный нами результат в полной мере согласуется с данными литературы и подтверждает целесообразность включения анифролумаба в схему лечения пациентов с резистентными кожными проявлениями СКВ и стероидозависимостью.

Вывод

Таким образом, представленное клиническое наблюдение показывает эффективность и безопасность препарата анифролумаб (Сафнело), представляющего собой моноклональные антитела к рецептору интерферона первого типа, в лечении СКВ с преимущественно кожными проявлениями в виде люпус-панникулита.

Список литературы / References

- Hai A, Igel T, Mok CC, Arnaud L. Systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 2024; 403 (10441): 2326–2338. DOI: 10.1016/S0140-6736 (24) 00398-2
- Насонов Е.Л., Соловьев С.К., Аршинов А.В. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (4): 397–412. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Nasonov E.L., Solovyov S.K., Arshinov A.V. Systemic Lupus Erythematosus: History and Modernity. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2022; 60 (4): 397–412. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2021; 365 (22): 2110–2121. DOI: 10.1056/NEJMr1100359
- Fraga J, Garcia-Diez A. Panniculitis in lupus erythematosus. *Dermatol Clin*. 2008; 26: 453–63.
- Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024; 83 (1): 15–29. DOI: 10.1136/ard-2023-224762
- Егорова О.Н. Люпус-панникулит: трудности диагностики / О.Н. Егорова, Н.Ю. Никишина, Б.С. Белов. *Современная ревматология*. 2019; 13 (3): 66–70. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-66-70
- Egorova O.N. Lupus panniculitis: diagnostic difficulties / O.N. Egorova, N. Yu. Nikishina, B. S. Belov. *Modern Rheumatology*. 2019; 13 (3): 66–70. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-66-70
- Rangel L.K., Villa-Ruiz C., Lo K., Cobos G., Lo Sicco K., Vleugels R.A., Femia A.N. Clinical characteristics of lupus erythematosus panniculitis / profundus: a retrospective review of 61 patients. *JAMA Dermatol*. 2020; 156 (11): 1264–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.2797

8. Телюк Н.П. Клинический случай волчаночного панникулита / Н.П. Телюк, О.В.Grabovskaya, П.А. Ражева. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020; 23 (5): 334–340. DOI: 10.17816/dv60811
Telyuk N.P. A clinical case of lupus panniculitis / N.P. Telyuk, O.V. Grabovskaya, P.A. Razheva. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2020; 23 (5): 334–340. (In Russ.). DOI: 10.17816/dv60811
9. Дядык А.И. Поражения кожи при системной красной волчанке / А.И. Дядык, А.Э. Багрий, В.Б. Гнилищкая [и др.]. Торсуевские чтения: научно-практический журнал по дерматологии, венерологии и косметологии. 2018; 2 (20): 17–28. EDN YQKHID. Dyadyk A. I. Skin lesions in systemic lupus erythematosus / A. I. Dyadyk, A. E. Bagriy, V. B. Gniliitskaya [et al.]. Torsuevskie chteniya: nauchno-prakticheskiy zhurnal po dermatologii, venerologii i kosmetologii. 2018; 2 (20): 17–28. (In Russ.). EDN YQKHID.
10. Tani C, Elefante E, Arnaud L, Barreira SC, Bulina I, Cavagna L. et al. Rare clinical manifestations in systemic lupus erythematosus: A review on frequency and clinical presentation. Clin Exp Rheumatol. 2022; 40 (Suppl 134(5)): 93–102. DOI: 10.55563/clinexp Rheumatol/jrz47c
11. Northcott M., Jones S., Koelmeyer R. et al. Type I interferon status in systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis. Lupus Science & Medicine. 2022; 9: e000625. DOI: 10.1136/lupus-2021-000625
12. Sim T. M., On S. J., Mak A. et al. Type I Interferons in Systemic Lupus Erythematosus: A Journey from Bench to Bedside. Int J Mol Sci. 2022; 23: 2505. DOI: 10.3390/ijms23052505
13. Суспицын Е.Н., Раупов Р.К., Кучинская Е.М. и др. Анализ профиля экспрессии интерферон-зависимых генов для дифференциальной диагностики заболеваний иммунной системы (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (5): 279–284. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-279-284
Suspitsyn E.N., Raurov R.K., Kuchinskaya E.M. et al. Analysis of the expression profile of interferon-dependent genes for the differential diagnosis of immune system diseases (literature review). Clinical Laboratory Diagnostics. 2021; 66 (5): 279–284. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-279-284
14. Shen M., Duan C., Xie C. et al. Identification of key interferon-stimulated genes for indicating the condition of patients with systemic lupus erythematosus. Front Immunol. 2022; 13: 962393. DOI: 10.3389/fimmu.2022.962393
15. Baechler E. C., Batliwalla F. M., Karypis G., Gaffney P. M., Ortmann W. A., Espe K. J. et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003; 100: 2610–5. DOI: 10.1073/pnas.0337679100
16. Решетняк Т.М. и соавт. Эффективность и безопасность применения ингибитора рецепторов интерферона типа I анифролумаба у пациентов с системной красной волчанкой (результаты 6-месячного исследования). Современная ревматология. 2024; 2: 16–24. DOI: 10.14412/19967012202421624
Reshetnyak T. M. et al. Efficacy and Safety of the Use of the Type I Interferon Receptor Inhibitor Anifrolumab in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (Results of a 6-Month Study). Modern Rheumatology. 2024; 2: 16–24. (In Russ.). DOI: 10.14412/199670122024 2 16 24
17. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Решетняк Т.М. и др. Точка зрения на применение анифролумаба у больных системной красной волчанкой с недостаточной эффективностью стандартной терапии (комментарии российских экспертов). Современная ревматология. 2024; 3: 122–127. DOI: 10.14412/1996701220243122127
Aseeva E. A., Solovyov S. K., Reshetnyak T. M. et al. The use of anifrolumab in patients with systemic lupus erythematosus with insufficient efficacy of standard therapy (comments by Russian experts). Modern Rheumatology. 2024; 3: 122–127. (In Russ.). DOI: 10.14412/199670122024 3122 127
18. Решетняк Т.М., Асеева Е.А. и др. Портрет пациента с системной красной волчанкой для назначения ингибитора интерферона типа I анифролумаба. Современная ревматология. 2023; 6: 14–21. DOI: 10.14412/19967012202361421
Reshetnyak T. M., Aseeva E. A. et al. Portrait of a patient with systemic lupus erythematosus for the prescription of the type I interferon inhibitor anifrolumab. Modern Rheumatology. 2023; 6: 14–21. (In Russ.). DOI: 10.14412/199670122023 6 14 21

Статья поступила / Received 25.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 27.04.2026
Принята в печать / Accepted 27.04.2026

Сведения об авторах

Калинина Елена Валерьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-1762-6056
Голоскова Виктория Павловна, клинический ординатор. ORCID: 0009-0007-7862-2132
Бабеева Аида Руфатовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии. ORCID: 0000-0002-7588-8089

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Волгоград, Россия

Автор для переписки: Бабеева Аида Руфатовна. E-mail: arbabaeva@list.ru

Для цитирования: Калинина Е.В., Голоскова В.П., Бабеева А.Р. Опыт применения анифролумаба в лечении волчаночного панникулита. Медицинский алфавит. 2026; (12): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-8-13>

About authors

Kalinina Elena V., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-1762-6056
Goloskova Victoria P., clinical resident. ORCID: 0009-0007-7862-2132
Babaeva Aida R., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0002-7588-8089

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Corresponding author: Babaeva Aida R. E-mail: arbabaeva@list.ru

For citation: Kalinina E. V., Goloskova V. P., Babaeva A. R. Experience with anifrolumab in the treatment of lupus panniculitis. Medical alphabet. 2026; (12): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-8-13>

Лекарственная терапия БДПК в реальной клинической практике

М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, Я. И. Кузьмина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Согласно рекомендациям экспертного комитета EULAR, выбор лекарственной терапии болезни депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) основан на особенностях клинической картины (фенотипа) заболевания. Однако неизвестно, реализуется ли этот подход в реальной клинической практике.

Цель исследования. Анализ частоты применения лекарственных препаратов, назначаемых с целью лечения БДПК при различных фенотипах заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 266 пациентов с БДПК старше 18 лет с наличием клинических симптомов, которые были разделены на фенотипы: рецидивирующий острый артрит, хронический артрит, остеоартрит (ОА) с кристаллами пирофосфата кальция (ПФК). Сравнялась частота назначения колхицина, метотрексата, гидроксихлорохина, глюкокортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Результаты. По результатам фенотипирования группа пациентов с острым артритом составила 40 человек (15%), хронический артрит – 157 (59%), ОА с кристаллами ПФК – 69 (26%). Частота препаратов, применяемых для лечения БДПК у всех участников исследования (n=266): НПВП получали 207 пациентов (77,8%), колхицин – 97 (36,5%), гидроксихлорохин – 46 (17,3%), метотрексат – 60 (22,6%), ГК – 34 (12,8%). При остром артрите: НПВП получали 30 (75%) пациентов, ГК – 5 (12,5%), колхицин – 17 (42,5%), гидроксихлорохин – 4 (10%), метотрексат – 8 (20%). Пациенты с хроническим артритом: 123 (78,3%) НПВП, 21 (13,4%) – ГК, 58 (36,9%) – колхицин, 29 (18,5%) – гидроксихлорохин, 40 (25,5%) – метотрексат. Пациенты с ОА с кристаллами ПФК: 54 (78,3%) – НПВП, 8 (11,6%) – ГК, 22 (31,9%) – колхицин, 13 (18,8%) – гидроксихлорохин, 12 (17,4%) – метотрексат.

Выводы. Наиболее часто используемыми препаратами при БДПК являются НПВП и колхицин, при этом существенных отличий в частоте назначения отдельных лекарственных средств при различных фенотипах заболевания не выявлено. Применение низких доз колхицина при БДПК представляется наиболее оправданным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кристаллы пирофосфата кальция, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, фенотип, лекарственная терапия, колхицин, НПВП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной работы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы не получали гонорар за статью.

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

Drug therapy for CPPD in real clinical practice

M. S. Eliseev, M. N. Chikina, Ya. I. Kuzmina

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

According to the recommendations of the EULAR expert committee, the choice of drug therapy for calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) is based on the clinical presentation (phenotype) of the disease. However, it is unknown whether this approach is implemented in real clinical practice.

The aim of the study was to analyze the frequency of use of drugs prescribed for the treatment of CPPD in various phenotypes of the disease.

Materials and methods. A total of 266 patients with CPPD over 18 years of age with clinical symptoms were examined. These patients were divided into phenotypes: recurrent acute arthritis, chronic arthritis, and osteoarthritis (OA) with calcium pyrophosphate (CPP) crystals. The frequency of prescription of colchicine, methotrexate, hydroxychloroquine, glucocorticoids (GCs), and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was compared.

Results. Based on phenotyping results, the group of patients with acute arthritis consisted of 40 patients (15%), chronic arthritis – 157 (59%), and OA with PFK crystals – 69 (26%). The frequency of medications used to treat CPPD in all study participants (n=266): 207 patients (77.8%) received NSAIDs, 97 (36.5%) colchicine, 46 (17.3%) hydroxychloroquine, 60 (22.6%) methotrexate, and 34 (12.8%) GCs. In acute arthritis, 30 patients (75%) received NSAIDs, 5 (12.5%) GCs, 17 (42.5%) colchicine, 4 (10%) hydroxychloroquine, and 8 (20%) methotrexate. Patients with chronic arthritis: 123 (78.3%) NSAIDs, 21 (13.4%) – GCs, 58 (36.9%) – colchicine, 29 (18.5%) – hydroxychloroquine, 40 (25.5%) – methotrexate. Patients with OA with CPP crystals: 54 (78.3%) – NSAIDs, 8 (11.6%) – GCs, 22 (31.9%) – colchicine, 13 (18.8%) – hydroxychloroquine, 12 (17.4%) – methotrexate.

Conclusions. The most commonly used medications for CPPD are NSAIDs and colchicine, with no significant differences in the frequency of prescription of individual medications across different disease phenotypes. The use of low-dose colchicine in CPPD appears to be the most appropriate.

KEYWORDS: calcium pyrophosphate crystals; calcium pyrophosphate deposition disease; phenotype; drug therapy; colchicine; NSAIDs.

CONFLICT OF INTEREST. The authors of this work declare that they have no conflicts of interest. The authors did not receive any royalties for the article. The work was carried out within the framework of the fundamental scientific topic «Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle and adipose tissue» No. 125020501433-4.

Введение

Болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (БДПК) – впервые описанное в начале 60-х годов XX века ревматическое заболевание, относящееся к группе микрокристаллических артритов – считается наиболее частой патологией суставов у лиц старческого и пожилого возраста [1]. Причина БДПК – патологическое образование кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) в суставах и околоуставных тканях, приводящее к развитию локального воспаления в местах их депонирования. При этом в одних

случаях суставы практически интактны к наличию кристаллов ПФК, что отражается в отсутствие клинических проявлений, в других, напротив, развивается артрит, локализация и тяжесть которого столь вариабельны, что его проявления нередко напоминают другие ревматические заболевания (ревматоидный артрит (РА), подагру, остеоартрит (ОА), спондилоартрит, ревматическую полимиалгию) [2].

Учитывая многообразие клинических форм, заболевание принято подразделять на несколько фенотипов: бессимптомная (лантаническая) форма, при которой какая-либо симптоматика

отсутствует; ОА с наличием кристаллов ПФК, клиника которой полностью укладывается в таковую при ОА; острый артрит, ассоциированный с БДПК и напоминающий по своим характеристикам таковой при подагре (ранее данная форма именовалась псевдоподагрической); и обусловленный кристаллами ПФК хронический (персистирующий) артрит, часто симулирующий РА [3]. Данная фенотипическая классификация во многом определяет тактику лечения, изложенную в международных рекомендациях Европейского альянса ревматических ассоциаций (EULAR) лечения БДПК [4]. Особенностью терапии БДПК в отличие от подагры является отсутствие патогенетического лечения, направленного на рассасывание кристаллов и предотвращение формирования новых. Основной задачей лекарственной терапии заболевания является купирование симптомов артрита у пациентов с острым артритом. С этой целью предложено применять глюкокортикоиды (ГК) или аденокортикотропный гормон (АКТГ), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и колхицин. Рекомендации использовать эти средства при БДПК экстраполированы из рекомендаций по лечению подагры, так как клинические исследования, которые могли бы подтвердить их эффективность при БДПК, не проводились. При хроническом артрите предлагается в порядке предпочтения назначать пероральные НПВП (при необходимости с гастропротекторами) и/или низкие дозы колхицина, низкие дозы ГК, метотрексат и гидроксихлорохин. Однако представленный алгоритм основан исключительно на мнении экспертов и не был апробирован. Кроме того, основной сложностью в выборе конкретного лекарственного препарата является преклонный возраст больных, сопряженный с нарастающей частотой противопоказаний к терапии. При этом данные, как назначают лечение пациентам с БДПК, отсутствуют.

Цель данного исследования – ретроспективный анализ частоты применения отдельных лекарственных препаратов, назначаемых пациентам с БДПК в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В данной работе был проведен ретроспективный анализ частоты назначения отдельных лекарственных препаратов, используемых в терапии БДПК в рамках проспективного одноцентрового когортного исследования, проводимого в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой». Всего было включено и обследовано 305 больных с установленным диагнозом БДПК.

Критериями включения были:

- возраст старше 18 лет;
- верифицированный диагноз БДПК по критериям D. J. McCarty [5];
- подписанное информированное согласие.

Критерии не включения:

- недостоверный диагноз БДПК;
- отсутствие клинических проявлений БДПК;
- отсутствие подписанного информированного согласия.

Данные каждого пациента заносились в индивидуальную регистрационную карту и включали: пол; возраст;

антропометрические показатели, в том числе рост; масса тела; индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле; наличие сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), тромбозов; определение фенотипа БДПК (бессимптомная форма, ОА с кристаллами ПФК, острый артрит, хронический артрит).

Определялась частота назначения колхицина, метотрексата, гидроксихлорохина, ГК и НПВП для симптоматической терапии БДПК как в общем, так и в зависимости от фенотипа БДПК. Длительность терапии не рассчитывалась.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0, Biostatistica (StatSoft Inc., США), методов описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях – как медиана и интерквартильный интервал ($Me [25\text{-й}; 75\text{-й перцентили}]$).

Результаты

Было скринировано 305 пациентов с БДПК, 39 пациентам с бессимптомной формой симптоматическая терапия заболевания не проводилась, и они были исключены из анализа. Таким образом, в исследование было включено 266 пациентов с верифицированным диагнозом БДПК и наличием клинических проявлений. Из них 40 (15%) соответствовали фенотипу рецидивирующего острого артрита, 157 (59%) – хронического артрита, 69 (26%) – ОА с кристаллами ПФК. В *таблице* представлена клиническая характеристика этих пациентов.

Более половины пациентов были женщинами (58,8%), средний возраст составил $58,8 \pm 12,4$ г. АГ была выявлена у большей части пациентов (61,3%), ИБС – у 28,2%, гиперпаратиреоз – у 16,9%, СД – у 13,9%.

Исходно была проанализирована частота назначения различных препаратов симптоматического действия у всех участников исследования ($n=266$). Из них НПВП получали 207 пациентов (77,8%), колхицин – 97 (36,5%), гидроксихлорохин – 46 (17,3%), метотрексат – 60 (22,6%), а ГК – 34 (12,8%) (*рис. 1*).

Далее была проанализирована частота назначения различных препаратов для каждого фенотипа БДПК. При остром артрите ($n=40$): НПВП были назначены 30 (75%) пациентам,

Таблица
Клиническая характеристика пациентов с БДПК ($n=266$)

Параметры	Значения
Общая характеристика	
Возраст, г, $M \pm SD$	$58,8 \pm 12,4$
Мужчины/женщины, n (%)	111 (41,7)/155 (58,3)
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	$28,8 \pm 6,1$
Сопутствующие заболевания	
ИБС, n (%)	75 (28,2)
ХСН, n (%)	31 (11,7)
Инфаркт миокарда, n (%)	10 (3,8)
Инсульт, n (%)	10 (3,8)
Тромбоз, n (%)	6 (2,6)
Артериальная гипертензия, n (%)	163 (61,3)
Сахарный диабет, n (%)	37 (13,9)
Гиперпаратиреоз, n (%)	28 (16,9)

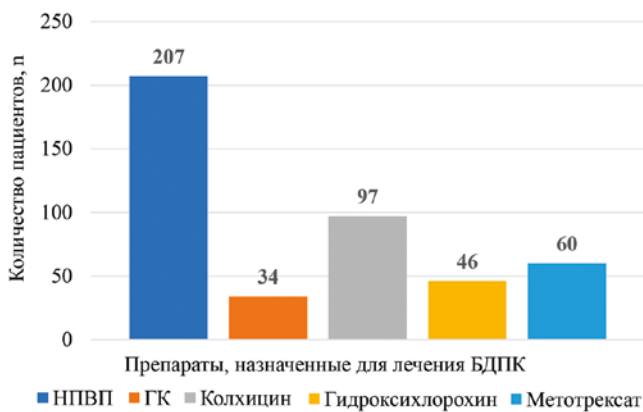


Рисунок 1. Частота назначения лекарственных препаратов пациентам с БДПК (n=266)

ГК – 5 (12,5%), колхицин – 17 (42,5%), гидрохлорохин – 4 (10%), метотрексат – 8 (20%). 157 пациентов с хроническим артритом получали: 123 (78,3%) – НПВП, 21 (13,4%) – ГК, 58 (36,9%) – колхицин, 29 (18,5%) – гидрохлорохин, 40 (25,5%) – метотрексат. 69 пациентов с ОА с кристаллами ПФК в качестве терапии принимали: 54 (78,3%) – НПВП, 8 (11,6%) – ГК, 22 (31,9%) колхицин, 13 – (18,8%) гидрохлорохин, 12 (17,4%) – метотрексат (рис. 2).

Обсуждение

Хотя БДПК была открыта более полувека назад, а механизм развития микрокристаллического артрита при БДПК во многом схож с таковым при подагре [6], она остается плохо изученной патологией. Помимо сложностей в диагностике, остаются нерешенные проблемы в лечении заболевания, начиная с отсутствия каких-либо данных о потребности в назначении средств симптоматической терапии в целом и частоте применения отдельных лекарственных препаратов при курации пациентов с конкретными фенотипами заболевания в частности. Представленная работа – первое подобное исследование у пациентов с БДПК.

Отличием действующих рекомендаций терапии БДПК от таковых при подагре, помимо отсутствия возможности назначения патогенетической терапии, является дифференцированный подход к выбору лекарственной терапии в зависимости от фенотипов заболевания [4, 7]. В целом пациентов, которые не принимали бы какой-либо симптоматической



Рисунок 2. Частота назначения различных лекарственных препаратов при различных фенотипах БДПК (хронический артрит (n=157), острый артрит (n=40), ОА с кристаллами ПФК (n=69))

терапии БДПК, в нашем исследовании не было. Наиболее часто применялись НПВП (почти 78% пациентов), более трети (36,5%) принимали колхицин. ГК назначались реже других препаратов (только 12,8%). Хотя НПВП использовались чаще всего, почти в четверти случаев они не назначались. Выбор в пользу других лекарственных средств можно объяснить наличием противопоказаний. Так, средний возраст включенных в исследование пациентов был близок к пожилому, а, как известно, риск осложнений при приеме НПВП максимален в старших возрастных группах, но именно у таких пациентов они назначаются наиболее часто и вопреки наличию противопоказаний [8]. Другой причиной назначения иных препаратов могла быть их недостаточная эффективность.

Реже всего назначались ГК. Вероятно, это было связано с опасением развития ассоциированных с ГК нежелательных лекарственных реакций, особенно при назначении высоких доз ГК, принимаемых как внутрь, так и при локальном применении в виде внутрисуставных инъекций. Недавно было показано, что даже в дозе 30 мг/сут на протяжении двух дней эффективность преднизолона не превышает таковую для низких доз колхицина (1,5 мг в первый день и 1 мг – во второй) [9]. При сопоставимой частоте нежелательных явлений в целом при терапии преднизолоном чаще регистрировалось повышение АД и уровня гликемии. В нашем случае наличие АГ имело место быть более чем у 60% пациентов, а СД2 почти у 14%.

Вторым по частоте применения был колхицин. Как было сказано выше, препарат высокоэффективен и хорошо переносится у пациентов с БДПК старческого возраста при купировании острого приступа артрита [9], и кроме того, может с успехом использоваться для профилактики приступов артрита БДПК при хроническом артрите [10]. Именно колхицин наиболее часто применяется с целью профилактики приступов артрита у пациентов с подагрой и в этом отношении не уступает в эффективности НПВП и низким дозам ГК [11].

В недавно опубликованном открытом рандомизированном исследовании эффективности низких доз колхицина (препарат «Колхицин ЛИРКА») у пациентов с подагрой прием препарата в дозе 0,5 мг/сут на протяжении 6 мес ассоциировался с 2-кратным увеличением числа пациентов, у которых приступов артрита не было (таковых было 28% среди не принимавших препарат и 56% – принимавших; $p=0,002$)

[12]. Для дозы колхицина 1 мг/сут различия были еще более существенными (69% пациентов без приступов артрита при приеме данной дозы ($p=0,001$) в сравнении с не принимавшими препарат). Кроме того, в случае развития приступа артрита интенсивность боли при приеме колхицина, особенно в дозе 1 мг/сут, была меньшей. Частота нежелательных явлений была минимальной. Длительное применение колхицина представляется оправданным за счет подавления хронического субклинического воспаления под действием препарата и опосредованного этим снижения риска частоты серьезных сердечно-сосудистых событий [13, 14].

Согласно рекомендациям EULAR предполагается, что у пациентов с ОА с кристаллами ПФК лечение должно проводиться в соответствии с принципами лечения ОА, и наличие кристаллов не должно приниматься в расчет пациентом с острыми приступами артрита, так же как и пациентом с острыми приступами подагрического артрита, а при хроническом артрите назначать НПВП и/или колхицин, а также низкие дозы ГК, метотрексата и гидроксихлорохина [4]. Можно было бы предположить, что дифференцированный подход к назначению лечения в зависимости от фенотипа заболевания должен был лимитировать применение любых из перечисленных лекарственных препаратов у пациентов с ОА с кристаллами ПФК за исключением НПВП и ГК [15, 16], а при острых артритах не должны были бы назначаться метотрексат и гидроксихлорохин [7]. Однако мы не отметили существенной разницы в частоте назначения перечисленных препаратов при различных фенотипах. Так, и колхицин, и метотрексат, и гидроксихлорохин назначались не только пациентам с хроническим артритом для профилактики приступов артрита, но и пациентам с БДПК и ОА. Хотя эффективность использования указанных препаратов при ОА не является доказанной, можно предположить, что их применение у пациентов с ОА и наличием кристаллов ПФК может быть более предпочтительным, особенно при наличии хронического субклинического воспаления, свойственного микрокристаллическим артритам [17]. Например, ретроспективный анализ результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования LoDoCo2 показал, что помимо снижения частоты сердечно-сосудистых катастроф на 31 % в сравнении с плацебо [18] длительный прием колхицина способствовал уменьшению вероятности тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов в 1,4 раза [19]. Другой причиной может быть несовершенство существующей классификации БДПК, предопределяя, что категоричное отнесение пациента к одному из фенотипов может быть затруднительным [20].

В заключение следует отметить, что основным недостатком существующих рекомендаций терапии БДПК является крайне малое число исследований, лежащих в основе их создания, что не позволяет объективизировать реальную эффективность различных методов лечения. По нашим данным, пациентам с БДПК, вопреки предлагаемому экспертами EULAR основанному на фенотипировании алгоритму лекарственной терапии глобальных отличий в частоте назначения отдельных лекарственных препаратов при разных клинических вариантах заболевания нами не выявлено, а наиболее часто применяемыми являются НПВП и колхицин. Широкое применение низких доз последнего представляется наиболее перспективным.

Список литературы / References

- Musacchio E., Ramonda R., Perissinotto E. The impact of knee and hip chondrocalcinosis on disability in older people: the ProVA study from northeastern Italy. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (11): 1937–1943. <https://doi.org/10.1136/ard.2011.150508>
- Sirofci S., Joffret C., Adinolfi A. et al. Pseudogout, chondrocalcinosis, CPPD et al: crystal clear... or clear as mud? – The time has come to reconsider the nomenclature of calcium pyrophosphate deposition. *Ann Rheum Dis.* 2025; 84 (8): 1287–1292. <https://doi.org/10.1016/j.ard.2025.04.004>
- Zhang W., Doherty M., Bardin T. et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (4): 563–570. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139105>
- Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al. EULAR recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part II: management. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (4): 571–575. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.139360>
- McCarthy D. Pseudogout. In: Hollander JL, editor. *Arthritis and Allied conditions: a textbook of rheumatology* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1966. P. 947–64.
- Williams C. J., Rosenthal A. K. Pathogenesis of calcium pyrophosphate deposition disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021; 35 (4): 101718. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2021.101718>
- Елисеев М. С. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология.* 2021; 59 (2): 129–133. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133>
- Елисеев М. С. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2021; 59 (2): 129–133. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133>
- Karateev A. E., Lila A. M., Mazurov V. I. et al. Consensus экспертов 2024: рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. *Современная ревматология.* 2025; 19 (Прил. 1): 1–40. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-15-1-40>
- Karateev A. E., Lila A. M., Mazurov V. I. et al. Expert consensus 2024: rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya.* 2025; 19 (S1): 1–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-15-1-40>
- Pascari T., Robinet P., Ottaviani S. et al. Evaluating the safety and short-term equivalence of colchicine versus prednisone in older patients with acute calcium pyrophosphate crystal arthritis (COLCHICORT): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Rheumatol.* 2023; 5 (9): e523–e531. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00165-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00165-0)
- Alvarellos A., Spilberg I. Colchicine prophylaxis in pseudogout. *J Rheumatol.* 1986; 13 (4): 804–805.
- Чикина М. Н., Елисеев М. С., Желябина О. В. Сравнение эффективности и безопасности различных противовоспалительных препаратов при инициации уратснижающей терапии у пациентов с подагрой (предварительные данные). *Современная ревматология.* 2021; 15 (2): 50–56. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-2-50-56>
- Чикина М. Н., Елисеев М. С., Желябина О. В. Comparison of the efficacy and safety of various anti-inflammatory drugs in urate-lowering therapy initiation in patients with gout (preliminary data). *Sovremennaya Revmatologiya.* 2021; 15 (2): 50–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1996-7012-2021-2-50-56>
- Елисеев М. С., Чикина М. Н., Желябина О. В. и др. Эффективность и безопасность длительного приема различных доз колхицина у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2025; 63 (2): 197–201. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2025-197-201>
- Елисеев М. С., Чикина М. Н., Желябина О. В. et al. Efficacy and safety of long-term administration of various doses of colchicine in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice.* 2025; 63 (2): 197–201. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2025-197-201>
- Tucker B., Tucker W. J., Chung J. S. et al. The efficacy and safety of low dose colchicine in atherosclerotic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2026; 33 (5): 694–704. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf302>
- Boczar K. E., Pearson A. L., Hakimjavadi R. et al. Anti-inflammatory therapies to prevent cardiovascular events: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Front Cardiovasc Med.* 2026; 13: 1717817. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1717817>
- Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15 (9): 981–1000. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.06.014>
- Koalasinski S. L., Neogi T., Hochberg M. C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (2): 220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>
- Singh A., Molina-Garcia P., Hussain S. et al. Efficacy and safety of colchicine for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Clin. Rheumatol.* 2023; 42 (3): 889–902. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06402-w>
- Nidorf S. M., Fiolet A. T. L., Mosterd A. et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl. J. Med.* 2020; 383 (19): 1838–1847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
- Hejman M. W. J., Fiolet A. T. L., Mosterd A. et al. Association of Low-Dose Colchicine With Incidence of Knee and Hip Replacements: Exploratory Analyses From a Randomized, Controlled, Double-Blind Trial. *Ann Intern Med.* 2023; 176 (6): 737–742. <https://doi.org/10.7326/M23-0289>
- Sirofci S., Terkeltaub R., Filippou G. Describing calcium pyrophosphate deposition: undoing the tower of Babel! *Curr. Opin. Rheumatol.* 2024; 36 (3): 241–250. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000001001>

Статья поступила / Received 07.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 14.04.2026
Принята в печать / Accepted 28.04.2026

Сведения об авторах

Елисеев Максим Сергеевич, к. м. н., зав. лабораторией микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Чикина Мария Николаевна, к. м. н., научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Кузьмина Янина Игоревна, младший научный сотрудник лаборатории микрокристаллических артритов. ORCID: 0009-0006-6138-9736

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Елисеев Максим Сергеевич. E-mail: elicmax@yandex.ru

Для цитирования: Елисеев М. С., Чикина М. Н., Кузьмина Я. И. Лекарственная терапия БДПК в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит.* 2026; (12): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-14-17>

About authors

Eliseev Maxim S., PhD Med Sci, head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0003-1191-5831
Chikina Maria N., PhD Med Sci, researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0000-0002-8777-7597
Kuzmina Yanina I., junior researcher at Laboratory of Microcrystalline Arthritis. ORCID: 0009-0006-6138-9736

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Eliseev Maxim S. E-mail: elicmax@yandex.ru

For citation: Eliseev M. S., Chikina M. N., Kuzmina Ya. I. Drug therapy for CPPD in real clinical practice. *Medical alphabet.* 2026; (12): 14–17. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-14-17>

Оценка активности ревматоидного артрита и проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике

Н. М. Русланова¹, Л. П. Евстигнеева^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить активность ревматоидного артрита (РА) и адекватность проводимой базисной противовоспалительной терапии у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Обследованы 115 пациентов с РА, обратившихся к ревматологу амбулаторно. Активность определяли по индексу DAS28-СРП; дополнительно учитывали мнение врача об активности, соотношение болезненных и припухших суставов, результаты опросников HADS и FIRST. Проанализирована эффективность регулярного наблюдения.

Результаты. По DAS28-СРП ремиссия/низкая активность выявлены у 43,7%, умеренная – у 42,7%, высокая – у 13,6% пациентов. Вместе с тем объективные признаки воспалительной активности (повышение СРП и ≥1 припухший сустав) отмечены лишь у 22,3%. У 34,0% пациентов отмечена завышенная оценка активности по DAS28, ассоциированная с тревогой, депрессией или фибромиалгией. Признаки хотя бы одного коморбидного из перечисленных состояний выявлены у 52,6% обследованных. Показана эффективность регулярного наблюдения: высокая активность РА наблюдалась у 32,1% пациентов с нерегулярными посещениями ревматолога, в то время как при визитах к ревматологу каждые 6 месяцев и чаще активность РА зарегистрирована у 12,0% пациентов, $p=0,014$. Неисчерпанный потенциал базисной терапии имели 18,4% пациентов.

Выводы. Индекс DAS28-СРП может завышать активность РА за счет субъективных факторов, в связи с чем целесообразно проведение скрининга тревоги, депрессии и фибромиалгии. Контроль активности РА улучшается при регулярном наблюдении пациентов, что свидетельствует о необходимости организации диспансерного наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, активность, депрессия, тревога, фибромиалгия, диспансерное наблюдение.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Assessment of rheumatoid arthritis activity and treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs in outpatients in routine clinical practice

N. M. Ruslanova¹, L. P. Evstigneeva^{1,2}

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

Objective. To assess rheumatoid arthritis (RA) activity and the adequacy of ongoing conventional disease-modifying anti-rheumatic therapy in outpatients in real-world clinical practice.

Materials and methods. A total of 115 outpatients with RA who consulted a rheumatologist were examined. Disease activity was assessed using the DAS28-CRP index; the physician's global assessment of activity, the ratio of tender to swollen joints, and the results of the HADS and FIRST questionnaires were also taken into account. The effectiveness of regular follow-up was analyzed.

Results. According to DAS28-CRP, remission/low disease activity was identified in 43.7% of patients, moderate activity in 42.7%, and high activity in 13.6%. At the same time, objective signs of inflammatory activity (elevated CRP and ≥1 swollen joint) were observed in only 22.3% of patients. In 34.0% of patients, DAS28 overestimated disease activity; this was associated with anxiety, depression, or fibromyalgia. Signs of at least one of these comorbid conditions were detected in 52.6% of the patients examined. The effectiveness of regular follow-up was demonstrated: high RA activity was observed in 32.1% of patients with irregular rheumatology visits, whereas among patients seen by a rheumatologist every 6 months or more frequently, high RA activity was recorded in 12.0% ($p=0.014$). In 18.4% of patients, the potential of basic therapy had not been fully exhausted.

Conclusions. The DAS28-CRP index may overestimate RA activity due to subjective factors; therefore, screening for anxiety, depression, and fibromyalgia appears advisable. Control of RA activity improves with regular patient follow-up, indicating the need to establish structured dispensary monitoring.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, activity, depression, anxiety, fibromyalgia, regular medical follow-up.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого

определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности [1].

Регулярная и точная оценка активности ревматоидного артрита с использованием стандартизированных составных индексов является краеугольным камнем современной

стратегии «лечение до достижения цели» (англ. Treat-to-Target, T2T), поскольку на основании динамики данного показателя принимаются решения о необходимости интенсификации лечения для достижения ремиссии или, напротив, возможности деэскалации терапии при устойчивом контроле над заболеванием [2]. В настоящее время для оценки активности РА обычно используются составные индексы DAS 28 (англ. Disease Activity Score in 28 joints), SDAI (англ. Simplified Disease Activity Index) и CDAI (англ. Clinical Disease Activity Index) [3]. При этом индекс DAS 28, наиболее часто используемый в рутинной клинической практике, сочетает как объективные, так и субъективные компоненты, включая оценку пациентом активности заболевания. Однако клинический опыт показывает, что оценка с помощью общепринятых композитных индексов не всегда позволяет корректно определить активность заболевания, поскольку они могут изменяться под влиянием факторов, не связанных напрямую с воспалительным процессом [4].

Психоэмоциональные факторы существенно влияют на субъективное восприятие болезни пациентом, что приводит к закономерному завышению индекса DAS 28 и зачастую к ошибочной клинической интерпретации и необоснованной эскалации терапии. Данная проблема имеет особую актуальность в рутинной практике, где, в отличие от строгих клинических испытаний, около 50% пациентов с РА могут иметь клинически значимые коморбидные заболевания, в том числе депрессию и фибромиалгию [5].

Данные литературы также свидетельствуют о том, что в ведении пациентов с РА существует проблема дискордантности оценок активности болезни по мнению врача (ОАЗВ) и по мнению пациента (ОАЗП). Как показано в результатах метаанализа, такое несовпадение имеет место в 43% случаев (95% CI 36–51), причем ОАЗП зачастую превышает ОАЗВ [6]. Основная причина такого расхождения заключается в различии критериев оценивания: врач интерпретирует активность прежде всего через объективные признаки воспаления (наличие артрита, уровень СОЭ/СРП), тогда как для пациента ключевую роль играют субъективное восприятие боли, снижение качества жизни, психологический стресс и сопутствующие заболевания, которые напрямую не отражают степень воспалительного процесса [7].

По результатам отечественных исследований, умеренная и высокая активность РА определяется у большинства пациентов, что может быть связано с особенностями изучаемых выборок: оценка активности проводилась у пациентов, обратившихся в амбулаторную службу или во время стационарного лечения при наличии обострения РА. Так, в исследованиях О. М. Фоломеевой и соавт., В. Н. Амирджановой и соавт. более чем у 90% пациентов наблюдалась умеренная и высокая активность РА [8, 9]. Средние значения DAS 28, по данным исследований Е. Л. Насонова и соавт., В. Н. Амирджановой и соавт., А. О. Бобковой и соавт., колебались в диапазоне умеренной и высокой активности – от $4,75 \pm 1,5$ до $5,3 \pm 1,3$ [10–12].

Структура назначаемых препаратов при РА в большинстве исследований также оценивалась при обращении пациентов к ревматологу, в том числе в выборках

с высокой долей терапии генно-инженерными биологическими препаратами. По данным российского регистра «ОРЕЛ», структура базисной терапии ревматоидного артрита в РФ характеризуется преобладанием метотрексата (58,6% пациентов), тогда как лефлуномид получают 11,4% пациентов, сульфасалазин – 14,8%, гидроксихлорохин – 4,3%, комбинированные схемы – около 10% пациентов. При этом биологические препараты назначались в 17,8% случаев [10].

Данные о наличии тревоги, депрессии и фибромиалгии и влиянии этой коморбидной патологии на оценку DAS 28 противоречивы. В ряде исследований на выборках пациентов, обратившихся на прием к ревматологу, показано, что высокие результаты DAS 28 имеют ассоциацию с наличием фибромиалгии, тревоги или депрессии [13]. Напротив, в отечественном исследовании пациентов с РА, получавших помощь в условиях стационара, не было выявлено значимых различий между пациентами с фибромиалгией и без нее, как по индексу DAS 28 ($p=0,227$), так и по отдельным признакам воспалительной активности (СОЭ, СРП, ЧБС, ЧПС) [14].

Так, несмотря на очевидную клиническую значимость, вклад тревоги, депрессии и фибромиалгии в формирование показателей активности ревматоидного артрита и в принятие терапевтических решений в условиях повседневной амбулаторной практики остается недостаточно изученным: в отечественных исследованиях, изучавших активность РА, данные показатели зачастую не оцениваются.

Общепризнанным принципом ведения пациентов с РА является принцип Treat-to-target, доказавший свою эффективность в контроле над активностью заболевания. Данный принцип подразумевает регулярное наблюдение пациентов с коррекцией терапии для достижения низкой активности болезни. Вместе с тем сравнительные данные, отражающие активность РА при регулярном наблюдении и при обращении пациентов «по требованию», опубликованы только в единичных исследованиях [15].

Накопленные зарубежные и, в меньшей степени, отечественные данные в основном получены в рамках исследований со строгими критериями включения и исключения, из специализированных регистров, а также из выборок госпитализированных больных или амбулаторных пациентов, обратившихся к ревматологу в связи с обострением. Получение комплексной оценки пациентов с РА в выборке городского и сельского населения крупного промышленного района обуславливает актуальность проведения данного исследования.

Цель исследования – оценить активность ревматоидного артрита и адекватность проводимой базисной противовоспалительной терапии у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе ГАУЗ СО «Городская больница г. Каменск-Уральский», где организована ставка врача-ревматолога. За период с марта по декабрь 2025 г. ревматолога посетили 115 (24,8%) взрослых пациентов

с установленным ранее диагнозом РА из 463 пациентов локальной базы данных пациентов с РА. Запись на прием к ревматологу осуществлялась пациентами при самообращении, при направлении терапевтами, а также при активном вызове пациентов. Число последних составило 25%. Все обратившиеся на прием пациенты (115 человек) включены в исследование. Каждый пациент обследовался однократно.

Диагноз РА у всех пациентов соответствовал критериям Европейского альянса ревматологических ассоциаций/Американской коллегии ревматологов (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г.

Оценивались следующие показатели: основные демографические и социальные параметры, экспертный анамнез, клинические параметры, данные о длительности заболевания, проводимой терапии, сопутствующая патология, лабораторные показатели активности болезни, ревматоидный фактор (РФ) и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). У всех пациентов проводилась оценка числа болезненных суставов

Таблица

Клиническая характеристика пациентов и анализ лекарственной терапии исследуемой выборки (n=115)

Характеристики	Число пациентов, n (%)
Мужчины	16 (13,9%)
Женщины	99 (86,1%)
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	65 лет [55; 72]
Городские жители	108 (93,9%)
Сельские жители	7 (6,1%)
Длительность заболевания (с момента верификации диагноза), годы, Ме [Q1; Q3], диапазон	8 [3; 14], 3 месяца – 43 года
Возраст установления диагноза РА, годы, Ме [Q1; Q3]	53 [44; 64]
Серологические маркеры, n*=108	
Число пациентов, позитивных по РФ/АЦЦП	91 (84,3%)
Число серонегативных пациентов	17 (15,7%)
Клиническая стадия	
Очень ранняя	3 (2,6%)
Ранняя	8 (7,0%)
Развернутая	60 (52,2%)
Поздняя	44 (38,8%)
Принимаемая терапия	
Метотрексат	53 (46%)
Лефлуномид	11 (9,6%)
Сульфасалазин	12 (10%)
Гидроксихлорохин	3 (2,6%)
Комбинация БПВТ	8 (7%)
ГИБП	6 (5%)
ГКС в качестве монотерапии	7 (6%)
ГКС наряду с БПВТ	14 (12%)
Без терапии (как БПВТ, так и ГКС)	15 (13%)
Регулярно наблюдаются у ревматолога (≥1 раза в 6 мес)	59 (51,3%)

Примечание: n* – число пациентов, у которых титры РФ/АЦЦП были известны. БПВТ – базисные противовоспалительные препараты. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. ГКС – глюкокортикостероиды.

из 28 (ЧБС28) и числа припухших суставов из 28 (ЧПС28). Индекс активности рассчитывался по формуле «Disease Activity Score in 28 joints» с учетом значения С-реактивного протеина (DAS 28-СРП). Оценка активности заболевания пациентом по 100-миллиметровой шкале (ОА3П, из 100 мм), необходимая для расчета DAS 28-СРП, определялась при помощи вопроса: «С учетом боли, припухлости и утренней скованности в суставах, как вы оцениваете активность ревматоидного артрита на сегодняшний день?».

Группу ремиссии и низкой активности заболевания составили пациенты со значениями DAS 28-СРП ≤3,2, группу умеренной активности – со значениями от 3,3 по 5,1 (включительно), пациенты с DAS 28-СРП >5,1 отнесены к группе пациентов с высокой активностью [1].

У всех пациентов оценивалась активность заболевания по мнению врача (ОА3В). Каждому пациенту предлагалось заполнить опросник «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale; HADS), предназначенный для скрининга проявлений тревоги и депрессии; пороговым значением для их выявления считался показатель ≥8 баллов. Также на каждого пациента заполнялся «Опросник для выявления фибромиалгии» (англ. Fibromyalgia Rapid Screening Tool; FIRST), предназначенный для скрининга фибромиалгии; пороговым считался показатель ≥5 баллов.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовались медиана и интерквартильный размах (Ме [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов (n,%). Для сравнения групп и оценки ассоциаций применялись непараметрические критерии. В ходе анализа рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR) и 95% доверительные интервалы (95% Confidence Interval, 95% CI). Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 7 от 20.11.2024). Все участники были проинформированы о целях исследования и подписали добровольное информированное согласие.

Результаты

В исследование включены 115 пациентов с РА, посетившие ревматолога за период с марта по декабрь 2025 г. Пациенты, включенные в исследование, по возрасту, полу, месту проживания (городская или сельская местность), серологическому статусу были сопоставимы с пациентами с РА, прикрепленными к ГАУЗ СО «Городская больница г. Каменск-Уральский», но не посетившими ревматолога в этот период времени. Клиническая характеристика пациентов исследуемой выборки и принимаемая терапия представлены в *таблице*.

24 (20,9%) человека находились в трудоспособном возрасте и работали, 71 (61,7%) были неработающими пенсионерами, 5 (4,3%) – работающими пенсионерами,

а 15 (13%) человек трудоспособного возраста не осуществляли трудовую деятельность. При анализе экспертного анамнеза установлено, что 42 пациентам (36,5%) была присвоена группа инвалидности. Среди них 12 пациентов (28,6%) имели 2-ю группу, а 30 (71,4%) – 3-ю группу инвалидности. При этом у 27 (23,5%) человек инвалидность была установлена в связи с РА.

Среди 55 пациентов, получающих метотрексат в качестве монотерапии или в составе комбинации, средняя его дозировка составила $12,7 \pm 2,6$ мг в неделю (диапазон от 7,5 до 20 мг). Чаще всего назначалась доза 15 мг в неделю (в 38,2% случаев); дозы 10 мг и 12,5 мг в неделю применялись в 34,5 и 21,8% случаев соответственно.

Один из пациентов, получающих ГИБП, имел труднолечимый РА (англ. Difficult-to-treat, D2T) и получал четвертый генно-инженерный препарат.

У обследованных пациентов наиболее часто встречались следующие хронические заболевания: гипертония у 70 пациентов (60,9%), хроническая болезнь почек (любой этиологии) – у 68 (59,1%), избыточная масса тела или ожирение – у 67 (58,3%), остеопороз встречался у 44 (38,3%), цереброваскулярные заболевания – у 38 (33,0%) человек.

Индекс DAS 28-СРП был рассчитан у 103 пациентов (12 пациентов не включены в анализ из-за отсутствия результата СРП). В соответствии со значениями индекса DAS 28-СРП с ремиссией или низкой активностью заболевания оказалось 45 (43,7%) пациентов, с умеренной активностью – 44 (42,7%), с высокой активностью – 14 (13,6%).

Наличие большой доли пациентов с умеренной и высокой активностью (56,3%) по индексу DAS 28-СРП побудило нас к дальнейшему анализу с выявлением пациентов с истинной клинической активностью болезни и поиска причин высоких показателей DAS 28-СРП у подавляющего большинства пациентов изучаемой выборки. С этой целью в дополнительный анализ включено мнение врача об активности заболевания у пациента (ОАЗВ), учет разницы припухших и болезненных суставов и результаты опросников HADS и FIRST.

Анализ выборки 115 пациентов показал, что у 81 (70,4%) человека число болезненных суставов (из 28) превышало число припухших суставов (из 28). Мнение пациента об активности болезни отличалось от мнения врача (по 100-мм шкале на 20 мм и более) у 82 (71,3%) человек в сторону завышения. Признаки тревоги присутствовали у 36 (31,6%) пациентов, депрессии – у 36 (31,6%), фибромиалгии – у 23 (20,2%) пациентов. В целом 60 (52,6%) человек имели признаки хотя бы одного коморбидного состояния (тревоги/депрессии/фибромиалгии). Наличие симптомов данных состояний ассоциировалось с превышением числа болезненных суставов над числом припухших суставов на 4 и более. Для тревоги OR составило 3,73 (95% CI 1,61–8,63), для депрессии – 2,59 (95% CI 1,13–5,94), для фибромиалгии – 2,88 (95% CI 1,13–7,36). Также была выявлена ассоциация между признаками депрессии и завышением оценки активности заболевания пациентом (ОАЗП) по сравнению с оценкой активности врачом (ОАЗВ) на ≥ 20 мм, OR – 6,88 (95% CI 1,94–24,41).

Высокая доля пациентов с умеренной и высокой активностью (56,3%), рассчитанной по DAS 28-СРП, на первый взгляд свидетельствует о неадекватной помощи и необходимости эскалации терапии. Вместе с тем объективные признаки активности ревматоидного артрита, то есть сочетание повышения СРП с наличием хотя бы 1 припухшего сустава из 28 исследованных, были выявлены всего у 23 (22,3%) пациентов. Остальные 35 (34,0%) чел. с умеренной и высокой активностью по DAS 28-СРП не имели повышения СРП в сочетании как минимум с одним припухшим суставом. Следовательно оценка DAS 28-СРП у них могла быть завышена в связи с наличием признаков тревоги, депрессии или фибромиалгии, субъективной оценкой активности болезни пациентом в сторону ее завышения и более высокой оценкой болезненных суставов по сравнению с припухшими. Истинную умеренную и высокую активность имели 23 (22,3%) пациента вместо 58 (56,3%), имевших активность по DAS 28-СРП.

Из числа пациентов с активностью РА у 19 (18,4%) человек выявлен неисчерпанный потенциал базисной противоревматической терапии. 2 пациента из этого числа демонстрировали некомплаентность и систематически не выполняли врачебные рекомендации, несмотря на сохраняющуюся воспалительную активность. Еще 2 пациента с воспалительной активностью нуждались в направлении в областной ревматологический центр в связи с активностью на фоне проводимой терапии для решения вопроса о назначении ГИБП.

Дополнительно нами была проведена оценка регулярности наблюдения ревматологом и ее связь с активностью РА. В группе пациентов, посещающих ревматолога реже 1 раза в 6 месяцев ($n=53$), активность РА наблюдалась у 17 (32,1%) человек, тогда как в группе регулярного наблюдения с частотой визитов 1 раз в 6 месяцев и чаще – только у 6 (12%) человек, $p=0,014$.

Обсуждение

Настоящее исследование отражает особенности популяции амбулаторных пациентов с ревматоидным артритом в реальной клинической практике и демонстрирует расхождение между формально рассчитанной активностью заболевания по DAS 28-СРП и признаками истинного воспалительного процесса. На первый взгляд доля пациентов с умеренной и высокой активностью по DAS 28-СРП (56,3%) могла бы свидетельствовать о недостаточном контроле заболевания и необходимости эскалации терапии. Вместе с тем при более детальном анализе установлено, что объективные признаки воспалительной активности (повышение СРП в сочетании как минимум с одним припухшим суставом) имели лишь 22,3% пациентов. Более чем у трети обследованных (34,0%) высокая оценка DAS 28-СРП была обусловлена влиянием субъективных факторов.

В отношении психоэмоционального статуса пациентов обращает на себя внимание высокая распространенность тревоги и депрессии, а также фибромиалгии (признаки хотя бы одного из этих состояний имели 52,6% пациентов). При этом именно симптомы депрессии ассоциировались

с завышением оценки активности болезни пациентом по сравнению с оценкой активности болезни врачом. Частота выявления признаков депрессии и тревоги (по 31,6%), а также фибромиалгии (20,2%) в нашей выборке сопоставима с данными метаанализов: распространенность депрессии при РА составляет 38,8% (95% CI 34–43) [16], тревоги – 13,5% (95% CI 9,2–17,3) [17], фибромиалгии – 21% (95% CI 17–25) [18]. Некоторые различия с нашими данными по частоте и структуре данных коморбидных состояний могут быть связаны с различиями изучаемых выборок.

В нашем исследовании симптомы тревоги, депрессии и фибромиалгии были ассоциированы с превышением числа болезненных суставов над числом припухших суставов на ≥ 4 , помимо этого депрессия продемонстрировала наиболее выраженную связь с завышением ОАЗП по сравнению с ОАЗВ (OR 6,88; 95% CI 1,94–24,41). Полученные результаты согласуются с данными исследований, где показано, что коморбидные состояния и боль невоспалительной природы могут приводить к искусственному повышению показателей активности, основанных на субъективных компонентах [19]. Аналогично в исследовании T. Pincus и соавт. пациенты с положительным скринингом на тревогу, депрессию или фибромиалгию имели более высокие показатели DAS 28, CDAI и RAPID 3 ($p < 0,01$), что объяснялось преимущественно более высокими значениями ОАЗП ($p < 0,0001$) и большим числом болезненных суставов ($p < 0,01$) при отсутствии различий по уровню СРП [13]. Завышенная ОАЗП может являться фактором, ограничивающим достижение ремиссии по DAS 28: в анализе 512 пациентов голландской когорты DREAM ремиссия была достигнута лишь у 20,1% больных; при этом у 108 пациентов сохранялась повышенная ОАЗП (> 1 по ВАШ) при нормальных значениях ЧБС28, ЧПС28 и СРП [20]. Эти данные подчеркивают значимость оценки психоэмоционального статуса при интерпретации индексов активности, поскольку использование DAS 28-СРП без анализа структуры его компонентов может приводить к гипердиагностике воспалительной активности.

Анализ лекарственной терапии показал, что метотрексат, который является «якорным» препаратом, получали 46% выборки и средние дозы составили $12,7 \pm 2,6$ мг в неделю, что может на первый взгляд показаться недостаточным. Вместе с тем следует отметить, что почти половина пациентов не имели активности заболевания, требующей эскалации терапии. Только у 18,4% пациентов базисная терапия была оценена как недостаточная и пересмотрена в пользу усиления. Следует также отметить пожилой возраст у большинства пациентов (медиана – 65 лет) и накопленную с возрастом коморбидную патологию, что в целях безопасности терапии ограничивает назначение высоких доз метотрексата. Похожие данные получены у И. В. Девальд и соавт. в выборке 170 пациентов, где средняя доза метотрексата составляла $14 \pm 3,8$ мг в неделю, при этом средний возраст пациентов был меньше ($53,7 \pm 10,9$ года) [21].

Интересными оказались результаты ассоциации активности РА с регулярностью наблюдения. Полученные данные продемонстрировали статистически значимую связь между регулярностью наблюдения и активностью РА:

среди пациентов, посещающих ревматолога реже 1 раза в 6 месяцев, активность выявлялась у 32,1% пациентов, тогда как при регулярном наблюдении – лишь у 12% ($p = 0,014$). Эти результаты подтверждают концепцию Treat-to-target и важность систематического контроля активности заболевания. Число публикаций, оценивающих влияние регулярности наблюдения на активность РА, ограничено. Похожие результаты получены в исследовании Ю. А. Прокофьевой и соавт., где показано, что пациенты с регулярными очными визитами к ревматологу (осмотры через 3, 6 и 12 месяцев) значительно чаще достигали низкой активности заболевания и ремиссии по DAS 28: их средний DAS 28 снижался с $4,71 \pm 0,80$ до $3,08 \pm 0,70$, а 75% пациентов имели низкую активность/ремиссию, тогда как в группе с редкими визитами (один визит в год) DAS 28 практически не изменялся, и только 15% пациентов имели низкую активность [15]. Полученные данные подтверждают концепцию «Т2Т», согласно которой регулярные запланированные визиты более эффективны, чем «наблюдение ревматологом по обращаемости», так как способствуют более раннему выявлению признаков воспалительной активности, оптимизации доз базисных препаратов, а также коррекции сопутствующих психоэмоциональных нарушений, и, как следствие, более низкой активности РА.

В нашем исследовании имеется несколько ограничений. Во-первых, при подсчете DAS 28-СРП мы учитывали только 28 суставов, необходимых для данного индекса и могли недооценить пациентов с припуханием суставов, не включенных в DAS 28, например, плюснефаланговых или голеностопных. Во-вторых, мы оценивали активность болезни на момент осмотра без анализа продолжительности клинико-лабораторной активности, что могло завязать число пациентов с активностью за счет визитов к ревматологу по причине обострения заболевания. В-третьих, мы проводили только скринирующее обследование на тревогу, депрессию и фибромиалгию, в связи с чем мы не исключаем, что у некоторых пациентов при дальнейшем дообследовании эти диагнозы могли не подтвердиться.

Заключение

Таким образом, активность болезни, оцененная по DAS 28-СРП, может дать завышенную оценку за счет высоких оценок активности заболевания по мнению пациента и числа болезненных суставов, что может быть обусловлено наличием депрессии, фибромиалгии или боли иной природы. Более половины обследованных имеют признаки как минимум одного коморбидного состояния (тревога/депрессия/фибромиалгия), что обосновывает необходимость целенаправленного скрининга и междисциплинарного ведения с применением дополнительных подходов к контролю боли и улучшению качества жизни.

Доля пациентов с активностью РА, оцененной по объективным показателям, составила 22,3%. 18,4% пациентов с умеренной и высокой активностью имеют неисчерпанный потенциал базисной терапии и нуждаются в ее назначении или эскалации. Большинство из этих пациентов наблюдаются у ревматолога нерегулярно, что подчеркивает необходимость организации диспансерного наблюдения.

Показано преимущество регулярных запланированных визитов к ревматологу по сравнению со стратегией «наблюдение по обращаемости».

Список литературы / References

1. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024. 120 с. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 (дата обращения: 15.01.2026). Rheumatoid arthritis. Clinical guidelines. Ministry of Health of the Russian Federation, 2024. 120 p. (In Russ.). URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/536_3 (access date: 15.01.2026).
2. Smolen J., Landewé R., Bergstra S. 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36357155>
3. England B., Tiong B., Bergman M. et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology Recommended Rheumatoid Arthritis Disease Activity Measures. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Dec; 71 (12): 1540–1555. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31709779>
4. Лиля А.М., Олюнин Ю.А., Гордеев А.В. Оценка статуса больных ревматоидным артритом: современные тенденции. *Современная ревматология*. 2020; 14 (2): 7–13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-statusa-bolnyh-revmatoidnym-artritom-sovremennyye-tendentsii/viewer>
Lilya A.M., Olyunin Yu.A., Gordeev A.V. Assessment of the status of patients with rheumatoid arthritis: current trends. *Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14 (2): 7–13. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-statusa-bolnyh-revmatoidnym-artritom-sovremennyye-tendentsii/viewer>
5. Pincus T., Schmkler J., Block J. et al. Should quantitative assessment of rheumatoid arthritis include measures of joint damage and patient distress, in addition to measures of apparent inflammatory activity? *ACR Open Rheumatol.* 2023 Jan; 5 (1): 49–50. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9837390>
6. Desthieux C., Hermet A., Granger B. Patient-Physician Discordance in Global Assessment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Dec; 68 (12): 1767–1773. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27059693>
7. Nikiforou E., Radner H., Chatzidionysiou K. et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 28; 18 (1): 251. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793211>
8. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010; 1: 50–60. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-revmatologicheskoy-praktike-rossii-tyazhest-zabolevaniya-v-rossiyskoy-populyatsii-bolnyh-odnomomentnoe>
Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: disease severity in the Russian patient population. A cross-sectional epidemiological study (RAISER). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2010; 1: 50–60. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-revmatologicheskoy-praktike-rossii-tyazhest-zabolevaniya-v-rossiyskoy-populyatsii-bolnyh-odnomomentnoe>
9. Амিরджанова В.Н., Поишук Е.Ю., Аношенкова О.Н. и др. Эффективность и безопасность быстрой эскалации дозы метотрексата при ревматоидном артрите (результаты многоцентрового исследования «МЕТОР»). *Научно-практическая ревматология*. 2025; 63 (1): 55–64. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-bystroy-eskalatsii-dozy-metotreksata-pri-revmatoidnom-artrite-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya>
Amirzhanova V.N., Polishchuk E. Yu., Anoshenkova O.N., et al. Efficacy and safety of rapid dose escalation of methotrexate in rheumatoid arthritis (results of the multicenter study «МЕТОР»). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2025; 63 (1): 55–64. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-i-bezopasnost-bystroy-eskalatsii-dozy-metotreksata-pri-revmatoidnom-artrite-rezultaty-mnogotsentrovogo-issledovaniya>
10. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (5): 472–484. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-rossiyskoy-federatsii-po-dannym-rossiyskogo-registra-bolnyh-artritom-soobschenie-i>
Nasonov E.L., Karateev D.E., Satybalдыеv A.M. et al. Rheumatoid arthritis in the Russian Federation according to the Russian Arthritis Registry (Report I). *Scientific and Practical Rheumatology*. 2015; 53 (5): 472–484. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-rossiyskoy-federatsii-po-dannym-rossiyskogo-registra-bolnyh-artritom-soobschenie-i>

11. Амিরджанова В.Н., Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е. и др. Ревматоидный артрит в реальной клинической практике: инициация терапии генно-инженерными биологическими препаратами. Результаты проекта «Компьютерные терминалы самооценки для пациентов с ревматическими заболеваниями» («ТЕРМИНАЛ»). *Современная ревматология*. 2019; 13. (3): 30–38. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-realnoy-klinicheskoy-praktike-initsiatsiya-terapii-genno-inzhenernymi-biologicheskimi-preparatami-rezultaty>
Amirzhanova V.N., Pogozheva E. Yu., Karateev A.E. et al. Rheumatoid arthritis in real clinical practice: initiation of therapy with genetically engineered biological drugs. Results of the project «Computer terminals for self-assessment of patients with rheumatic diseases» («ТЕРМИНАЛ»). *Modern Rheumatology*. 2019; 13. (3): 30–38. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/revmatoidnyy-artrit-v-realnoy-klinicheskoy-praktike-initsiatsiya-terapii-genno-inzhenernymi-biologicheskimi-preparatami-rezultaty>
12. Бобкова А.О., Лиля А.М., Каратеев А.Е. Предикторы неэффективности терапии у пациентов с ревматоидным артритом, нуждающихся в смене ГИБП/и/ЯК: данные одноцентрового проспективного исследования. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (12): 973–980. URL: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/643411>
Bobkova A.O., Lilya A.M., Karateev A.E. Predictors of ineffective therapy in patients with rheumatoid arthritis requiring bDMARDs/JAKi switching: data from a single-center prospective study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2025; 97 (12): 973–980. (In Russ.). URL: <https://journals.eco-vector.com/0040-3660/article/view/643411>
13. Pincus T., Li T., Gibson K. Elevated DAS28, CDAI, RAPID3 and five of seven RA core data set measures in patients with positive screens for anxiety, depression or fibromyalgia on an MDHAQ. *Rheumatology (Oxford)*. 2025 Aug 1; 64 (8): 4555–4564. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40156145>
14. Меликова Н.А., Филатова Е.Г., Лиля А.М. Фибромиалгия при ревматоидном артрите: особенности болевого синдрома, влияние на активность заболевания и качество жизни пациентов. *Современная ревматология*. 2022; 16 (1): 32–37. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibromialgiya-pri-revmatoidnom-artrite-osobennosti-bolevogo-sindroma-vliyaniye-na-aktivnost-zabolevaniya-i-kachestvo-zhizni>
Melikova N.A., Filatova E.G., Lilya A.M. Fibromyalgia in rheumatoid arthritis: characteristics of pain syndrome and its impact on disease activity and quality of life of patients. *Modern Rheumatology*. 2022; 16 (1): 32–37. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fibromialgiya-pri-revmatoidnom-artrite-osobennosti-bolevogo-sindroma-vliyaniye-na-aktivnost-zabolevaniya-i-kachestvo-zhizni>
15. Прокофьева Ю.А., Мусаева Л.М., Меньшикова И.В. Роль своевременного контроля эффективности терапии ревматоидного артрита. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (11): 788–792. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-svoevremennogo-kontrolya-effektivnosti-terapii-revmatoidnogo-artrita>
Prokofyeva Yu.A., Musaeva L.M., Mentshikova I.V. The role of timely monitoring of rheumatoid arthritis therapy effectiveness. *Consilium Medicum*. 2023; 25 (11): 788–792. (In Russ.). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-svoevremennogo-kontrolya-effektivnosti-terapii-revmatoidnogo-artrita>
16. Matcham F., Rayner L., Steer S. et al. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec; 52 (12): 2136–48. DOI: 10.1093/rheumatology/kef169. Epub 2013 Sep 3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24003249>
17. Drakes D., Fawcett E., Yick J. et al. Beyond rheumatoid arthritis: A meta-analysis of the prevalence of anxiety and depressive disorders in rheumatoid arthritis. *J Psychiatr Res.* 2025 Apr; 184: 424–438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40112611>
18. Duffield S., Miller N., Zhao S. et al. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug 1; 57 (8): 1453–1460. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29788461>
19. Pisanelli H., Whittle S., Lester S. et al. Using the derived 28-joint disease activity score patient-reported components (DAS28-P) index as a discriminator measure of response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *BMC Rheumatol.* 2022 Nov 15; 6 (1): 67. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36376988>
20. Vermeer M., Kuper H., van der Bijl A. et al. The provisional ACR/EULAR definition of remission in RA: a comment on the patient global assessment criterion. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun; 51 (6): 1076–80. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22302059>
21. Девадь И.В., Ходус Е.А., Игнатова Г.Л. и др. Влияние добавок фолиевой кислоты на эффективность и переносимость разных форм метотрексата у больных ревматоидным артритом. *Непрерывное медицинское образование и наука*. 2023; 17 (4): 39–51. URL: <https://cmedas.elpub.ru/jour/article/view/19>
Devald I.V., Khodus E.A., Ignatova G.L. et al. Influence of Folic Acid Supplementation on the Efficacy and Tolerability of Different Forms of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Continuous Medical Education and Science*. 2023; 17 (4): 39–51. (In Russ.). URL: <https://cmedas.elpub.ru/jour/article/view/19>

Статья поступила / Received 20.04.2026

Получена после рецензирования / Revised 24.04.2026

Принята в печать / Accepted 25.04.2026

Сведения об авторах

Русланова Надежда Михайловна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней¹. ORCID: 0009-0000-1087-5087

Евстигнеева Людмила Петровна, д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии¹, зав. отделением ревматологии², главный внештатный ревматолог Минздрава Свердловской области. ORCID: 0000-0003-4010-1888

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

² ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

Автор для переписки: Русланова Надежда Михайловна.
E-mail: nadya.ruslanova@mail.ru

About authors

Ruslanova Nadezhda M., postgraduate student at Dept of Propaedeutics of Internal Medicine¹. ORCID: 0009-0000-1087-5087

Evstigneeva Lyudmila P., Dr Med Sci (habil.), associate professor at Dept of Outpatient Therapy¹, head of Dept of the Rheumatology², chief external rheumatologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region. ORCID: 0000-0003-4010-1888

¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

² Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Ruslanova Nadezhda M. E-mail: nadya.ruslanova@mail.ru

Для цитирования: Русланова Н.М., Евстигнеева Л.П. Оценка активности ревматоидного артрита и проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами у амбулаторных пациентов в реальной клинической практике. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-18-23>

For citation: Ruslanova N.M., Evstigneeva L.P. Assessment of rheumatoid arthritis activity and treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs in outpatients in routine clinical practice. *Medical alphabet*. 2026; (12): 18–23. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-18-23>



Влияние ревматологического сопровождения на послеоперационный прогноз при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с ревматоидным артритом

Э. Р. Хасанов, И. Ф. Ахтямов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить влияние систематического ревматологического наблюдения на исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основе ретроспективного анализа.

Материалы и методы. В исследование включены данные 194 пациентов с РА, перенесших ЭТБС. Основная группа (n=143) получала регулярное ревматологическое сопровождение, тогда как группа сравнения (n=51) не наблюдалась систематически. Оценивались степень костной деструкции, интраоперационная кровопотеря, особенности оперативных вмешательств и функциональные результаты.

Результаты. Регулярное ревматологическое наблюдение было связано с достоверно более низкой частотой остеопороза (47,6% против 70,6%; p=0,0054), меньшей кровопотерей (320±102 мл против 375±110 мл) и улучшением клинико-функциональных показателей (снижение DAS28 с 4,6 до 2,6; p<0,01, улучшение short-HAQ и шкалы Харриса). У пациентов без ревматологического контроля чаще требовались костные реконструкции и дополнительные методы фиксации. Максимальная кровопотеря отмечалась у пациентов, получавших глюкокортикостероиды (до 450 мл; p<0,0001).

Выводы. Системное ревматологическое сопровождение пациентов с РА при ЭТБС способствует снижению интраоперационных и послеоперационных рисков, улучшает анатомо-функциональные результаты и должно рассматриваться как неотъемлемая часть комплексного подхода к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эндопротезирование тазобедренного сустава, ревматоидный артрит.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. Настоящее исследование выполнено независимо, без какого-либо коммерческого или финансового участия, которое могло бы повлиять на интерпретацию результатов.

The effect of rheumatological support on the postoperative prognosis after hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis

E. R. Khasanov, I. F. Akhtiamov

Kazan State Medical University, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

SUMMARY

Objective. To assess the impact of systematic rheumatologic supervision on the outcomes of total hip arthroplasty (THA) in patients with rheumatoid arthritis (RA) through retrospective analysis.

Materials and methods. This study analyzed data from 194 RA patients who underwent primary THA. The main group (n=143) received regular rheumatologic care, while the comparison group (n=51) did not. Outcomes assessed included the presence of osteoporosis, acetabular defects, intraoperative blood loss, surgical techniques, and functional results.

Results. Patients under regular rheumatologic care had a lower incidence of osteoporosis (47.6% vs. 70.6%; p=0.0054), reduced blood loss (320±102 ml vs. 375±110 ml), and better clinical outcomes (DAS28 improved from 4.6 to 2.6; p<0.01; short-HAQ and Harris Hip Scores also improved). Those without rheumatologic supervision required more frequent bone grafting and screw fixation. The highest blood loss was observed in patients receiving glucocorticoids (up to 450 ml; p<0.0001).

Conclusion. Systematic rheumatologic management before, during, and after THA significantly reduces surgical risks and improves both anatomical and clinical outcomes in RA patients. It should be considered an essential component of comprehensive care in joint replacement surgery.

KEYWORDS: hip arthroplasty, rheumatoid arthritis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. This research was conducted independently without any commercial or financial support that could influence the interpretation of the results.

Введение

На сегодняшний день тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ЭТБС) остается основным методом хирургического лечения пациентов с терминальной стадией остеоартроза. Однако проведение ЭТБС у больных с ревматоидным артритом (РА) сопряжено с рядом клинико-анатомических и фармакологических особенностей, существенно влияющих на ход операции и послеоперационное восстановление.

У данной категории пациентов нередко выявляются выраженные поротические и дегенеративные изменения

костной и мягкотканевой структуры, особенно при агрессивных формах РА и длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) [1, 2]. На фоне иммуносупрессии, вызванной как самим заболеванием, так и лекарственной терапией, возрастает риск инфекционных осложнений, включая как поверхностные, так и глубокие формы инфицирования эндопротеза [3, 4].

Также у пациентов с РА отмечается более длительное заживление мягких тканей, высокая частота периоперационных переломов и тромботических осложнений [5, 6].

В этой связи важным элементом периоперационного ведения является оптимизация противовоспалительной терапии. Современные рекомендации акцентируют внимание на необходимости ограничения дозы ГКС в периоперационный период, при одновременном использовании базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), обладающих более благоприятным профилем безопасности [7–9].

Дополнительно следует учитывать выраженную потерю костной массы вследствие хронического воспаления, разрастания паннуса и вторичной остеопении, что нередко приводит к формированию значительных дефектов ацетабулярной области. Такие анатомические изменения требуют проведения костной пластики с использованием различных трансплантационных материалов для обеспечения устойчивого имплантационного ложа.

Таким образом, комплексная оценка ревматологического статуса, лекарственной нагрузки и анатомических особенностей пациентов с РА является критически важной для успешного исхода хирургического вмешательства и минимизации рисков послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Изучить влияние систематического ревматологического наблюдения на исходы тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ЭТБС) у пациентов с ревматоидным артритом (РА) на основе ретроспективного анализа.

Материалы и методы

В ретроспективной части исследования проанализированы клинические данные 194 пациентов с РА, которым в период с 2012 по 2023 г. было выполнено первичное ЭТБС.

Пациенты были распределены на две группы в зависимости от характера ревматологического сопровождения. В основную (исследовательскую) группу вошли 143 пациента, получавших систематическое наблюдение у ревматолога. Консультации специалиста проводились за несколько недель до операции с оценкой активности заболевания по шкале DAS 28 и последующей коррекцией терапии в момент госпитализации, перед выпиской и через три месяца после вмешательства. Группа сравнения – 51 пациент, у которых ревматологическое сопровождение в периоперационном периоде отсутствовало либо осуществлялось врачом-терапевтом без изменения базовой терапии.

Анализ проводился на основе медицинской документации: историй болезни, протоколов операций, заключений ревматологов и ортопедов, выписок и лабораторных данных. Контрольные осмотры ревматолога и ортопеда проводились дооперационно, во время госпитализации и спустя три месяца после вмешательства.

Средний возраст пациентов составил 55,5±13,23 года в исследовательской группе и 57,84±12,76 года в группе сравнения. В обеих группах преобладали женщины (68,5 % в исследовательской группе и 70,6 % в группе сравнения).

Установлено, что в группе сравнения чаще встречалась высокая активность заболевания, более тяжелые рентгенологические стадии и системное вовлечение органов-мишеней, включая сердечно-сосудистую систему (37,3 % против 16,1 %), остеопороз (52,9 % против 32,8 %) и т. д.

Фармакотерапия анализировалась по видам и дозам назначаемых препаратов. В обеих группах большинство пациентов получали НПВП (84,6 % в основной группе и 94,1 % в группе сравнения). Препараты ГКС принимали 39,8 % пациентов в исследовательской группе и 52,9 % в группе сравнения. Преобладали метилпреднизолон (56,1 % случаев в основной группе и 51,8 % случаев в группе сравнения) и преднизолон (28,1 % случаев в основной группе и 37,6 % случаев в группе сравнения) в дозировках до 10 мг/сут. У пациентов исследовательской группы чаще соблюдался режим минимально эффективных доз.

Базисные противоревматические препараты (БПВП) применялись у 85 пациентов в основной группе и у 19 – в группе сравнения. Наиболее часто назначался метотрексат (85,9 % в основной и 73,7 % в сравнительной группе соответственно). Также использовались лефлуномид и сульфасалазин в стандартных терапевтических дозах.

Антикоагулянтная профилактика включала нефракционированный гепарин на госпитальном этапе, а также дабигатран, ривароксабан или эноксапарин натрия амбулаторно до 35 дней после операции.

В 91,6 % случаев РА носил длительный хронический характер, средняя продолжительность заболевания составила 7,8±2,5 года в исследовательской группе и 8,4±4,5 года в группе сравнения. Более половины пациентов находились в трудоспособном возрасте и сохраняли занятость на момент операции.

Частота повторных хирургических вмешательств в течение наблюдаемого периода составила 6,7 %, включая ЭТБС контралатерального сустава и эндопротезирование коленного сустава. В 2,1 % случаев потребовалось ревизионное вмешательство в связи с нестабильностью компонентов эндопротеза.

Критерии оценки: выраженность костной деструкции вертлужной впадины по W. G. Paprosky (1994), особенности оперативного лечения, оценка кровопотери, функциональные результаты (шкала Harris Hip Score, активность по Disease Activity Score of 28 joints и качество жизни по Health Assessment Questionnaire).

Результаты

Во всех клинических группах операции первичного тотального ЭТБС проводились по унифицированной методике с использованием заднебокового доступа, признанного безопасным и анатомически щадящим. Применялись эндопротезы различных производителей: Zimmer (США), DePuy (США), Smith & Nephew (Великобритания) и Mathys (Швейцария). Выбор конкретной модели эндопротеза определялся индивидуально с учетом выраженности остеопороза, возраста пациента, состояния костной ткани и предпочтений хирурга.

Импланты с пористым танталовым покрытием Zimmer использовались преимущественно у пациентов с начальными или умеренными остеопоротическими изменениями (47,1%), а также при ревизионных вмешательствах. Эндопротезы DePuy показали хорошие остеоинтегративные свойства и универсальность по способу фиксации (19,7%), тогда как Smith & Nephew выбирались за счет высокой износостойкости и модульности (14,6%). Протезы Mathys использовались в 18,6% случаев.

Общая доля бесцементной фиксации составила 82,5%, цементной – 17,5%. У больных с РА бесцементная фиксация применялась в 79,7% в основной группе и 70,6% в группе сравнения. Выбор цементной фиксации был обусловлен вторичным остеопорозом и снижением кортикального индекса (в среднем: $0,46 \pm 0,097$ в исследуемой группе и $0,42 \pm 0,085$ в группе сравнения).

Таблица 1
Распространенность дефектов вертлужной впадины по классификации W. G. Paprosky

		Исследовательская группа (n=143)	Группа сравнения (n=51)
Классификация дефектов вертлужной впадины по W. G. Paprosky (1994)	Без дефекта вертлужной впадины	42 (29,4%)	16 (31,3%)
	I	47 (32,9%)	13 (25,5%)
	IIA	35 (24,5%)	15 (29,4%)
	IIIB	11 (7,7%)	4 (7,8%)
	II C	8 (5,6%)	2 (3,9%)
	III A	0	1 (2%)
	III B	0	0

Таблица 2
Количество дефектов вертлужной впадины в фармакотерапевтических подгруппах

Группы	Варианты терапии	Без дефекта	Стадии по W. G. Paprosky				
			I	IIA	IIIB	II C	III A
Пациенты с РА (n=194)	ГКС+НПВП (n=37)	–	12	11	8	5	1
	БПВП+НПВП (n=57)	15	20	18	3	1	–
	БПВП+НПВП+ГКС (n=47)	4	16	19	4	4	–
	Монотерапия НПВП (n=19)	15	4	–	–	–	–
	ГИБП+НПВП (n=9)	4	3	2	–	–	–
	Медикаментозное лечение не требуется (n=25)	20	5	–	–	–	–

Таблица 3
Объемы интраоперационной кровопотери в зависимости от приема лекарств

Группы	Пациенты с РА (n=194)					
	с НПВП (n=169)	без НПВП (n=25)	P	с ГКС (n=84)	без ГКС (n=110)	P
Средние значения (мл)	380	270	$p < 0,0001$	450	310	$p < 0,0001$

Анализ рентгенограмм и интраоперационных данных выявил высокую распространенность ацетабулярных дефектов по W. Paprosky у пациентов. В исследуемой и сравнительной группах этот показатель составил лишь 29,4% и 31,3% соответственно (табл. 1). Дефекты I степени, по классификации Paprosky, редко требовали вмешательства. При дефектах IIА и выше применялась костная пластика: преимущественно аутотрансплантация из головки бедренной кости или использование аллоблоков.

Также отмечалась зависимость распространенности и выраженности дефектов от фармакотерапии у пациентов, что отражено в таблице 2. Так, наибольшее количество дефектов наблюдалось среди пациентов, принимавших ГКС и/или БПВП.

Аутопластика проводилась в 32,9% случаев в исследуемой группе и в 37,3% в группе сравнения. Аллотрансплантация также чаще проводилась у пациентов с РА (8,4 и 15,7% соответственно), однако данные различия были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

При дефектах IIА использовались стандартные чашки с дополнительной костной пластикой. При IIВ устанавливался крупный компонент с опорой на сохранные тазовые колонны. При IIС выполнялась «расширяющая» техника с обязательным медиальным костным укреплением. В единичном случае дефекта III типа применялась комбинация ауто- и аллопластики с винтовой фиксацией.

Применение винтовой стабилизации вертлужного компонента (press-fit) производилось одинаково часто как у пациентов в исследуемой группе (23,1%), так у пациентов в группе сравнения (25,5%), что свидетельствует о необходимости дополнительных реконструктивных приемов среди пациентов с РА.

Средняя длительность операции была наибольшей в группе сравнения – $73 \pm 10,25$ мин, тогда как в основной группе – $61 \pm 17,63$ мин. Увеличение времени объясняется необходимостью реконструкции дефектов, более выраженным остеопорозом и анатомической деформацией.

Интраоперационная кровопотеря составила 375 ± 110 мл в группе сравнения и 320 ± 102 мл в исследуемой группе. Наибольшее увеличение объема кровопотери наблюдалось у пациентов, длительно принимавших глюкокортикостероиды (ГКС): 425 ± 145 мл против 310 ± 115 мл у не получавших ГКС, что отражено в таблице 3. Нарушения гемостаза у пациентов с РА проявлялись как диффузные мягкотканевые кровотечения без четких источников. Это требовало проведения гемотрансфузий: свежзамороженная плазма переливалась в 15,6% случаев в группе сравнения и 8,4% – в исследуемой группе. Эритроцитарная масса – в 5,9 и 3,5% соответственно.

Наиболее частым осложнением у пациентов с РА было замедленное заживление ран, особенно у пожилых и получавших ГКС. В группе сравнения раны заживали медленно в 11,8% случаев, в основной группе – в 4,9%. Перипротезные инфекции отмечены в 2,0% случаев.

Частота тромбэмболических осложнений варьировала от 4,2 до 7,8% во всех группах, без значимых различий. Частота контрактур (4,2% в основной группе и 7,8%

в группе сравнения) и перипротезных переломов (0,7 и 3,9% соответственно) была распространена у пациентов ввиду того, что была недостаточна реабилитация и у многих наблюдались явления саркопении. Все переломы были стабилизированы с использованием серкляжа и удлиненных ножек. Вывихи эндопротеза зарегистрированы только в группе сравнения (5,9%), но отсутствовали в исследуемой группе.

Все выявленные осложнения не показали статистической значимости ($p > 0,05$), однако стоит отметить, что они чаще наблюдались в группе сравнения.

Через 3 месяца после ЭТБС все пациенты демонстрировали улучшение функционального состояния по шкале Харриса. В исследуемой группе прирост составил +25,0 балла, и в группе сравнения – +23,7. Выраженной статистической значимости получено не было ($p = 0,42$).

Активность РА (по DAS 28) снижалась достоверно в обеих ревматоидных группах, однако более выражено у пациентов, получавших корректирующую терапию под наблюдением ревматолога (DAS 28 с 4,6 до 2,6; $p < 0,01$), в сравнении с группой без ревматологического контроля (с 5,2 до 3,1; $p = 0,03$).

По шкале short-NAQ также зафиксировано улучшение. Наиболее выраженная положительная динамика – в исследуемой группе: снижение показателя с 1,65 до 1,45 ($p = 0,04$), в то время как в сравнительной группе изменение было менее значимым (1,76 до 1,58, $p = 0,08$).

Выводы

Результаты исследования показали, что у пациентов с РА, направляемых на ЭТБС, нередко выявляются выраженные костные дефекты, особенно со стороны вертлужной впадины. Преобладание дефектов II типа по классификации W. Parrosky обуславливает необходимость применения аутопластики, аллотрансплантатов и дополнительной винтовой фиксации тазового компонента. Хирургическая тактика у данной категории пациентов требует более тщательного предоперационного планирования, а также использования имплантатов с высокими остеointegrативными свойствами (в частности, с пористым покрытием из тантала и титана), что позволяет компенсировать сниженное качество костной ткани при остеопорозе.

Интраоперационные особенности также включали увеличение средней кровопотери, особенно у пациентов, получавших глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты, что связано

с нарушением гемостаза и требует предварительной коррекции медикаментозной терапии. У пациентов с РА чаще отмечались мягкотканевые осложнения, в том числе замедленное заживление ран, что обуславливает необходимость междисциплинарного подхода с участием ревматолога на всех этапах подготовки и лечения.

Функциональные исходы после ЭТБС у пациентов с РА продемонстрировали достоверное улучшение показателей по шкале Харриса и снижение активности воспалительного процесса по индексу DAS 28. Особенно выраженные позитивные сдвиги наблюдались у пациентов, получавших ревматологическое сопровождение и медикаментозную коррекцию до и после операции. Эти данные подчеркивают клиническую значимость комплексного подхода, сочетающего современные ортопедические технологии с индивидуализированной ревматологической тактикой ведения.

Список литературы / References

1. Kim S.C., Park H.C., Lee K.H. Perioperative Considerations for Hip Arthroplasty in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Hip & Pelvis*. 2024; 36 (4): 250–259. DOI: 10.5371/hp.2024.36.4.250
2. Liu P., Qiao Y.J., Lou J.P. et al. Cementless total hip arthroplasty for treatment of acetabular protrusion secondary to rheumatoid arthritis. *Journal of orthopedics surgery & research*. 2023; 18 (1): 282. DOI: 10.1186/s13018-023-03764-y
3. George M.D., Baker J.F., Winthrop K. et al. Risk of Biologics and Glucocorticoids in Patients with Rheumatoid Arthritis Undergoing Arthroplasty: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2019; 170 (12): 825–836. DOI: 10.7326/M18-2217
4. Храмов А.Э., Макаров М.А., Макаров С.А. и соавт. Местные осложнения эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ревматоидным артритом и остеоартритом. *Научно-практическая ревматология*. 2017; 55 (5): 549–554. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-549-554
5. Khramov A. E., Makarov M. A., Makarov S. A. et al. Local complications of hip and knee joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2017; 55 (5): 549–554. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-549-554
6. Hu L.J., Ji B., Fan H.X. Venous thromboembolism risk in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and updated meta-analysis. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2021; 25 (22): 7005–7013. DOI: 10.26355/eurev_202111_27249
7. Sakthivelnathan V., Goel A., Serbin P. A. et al. Cost and Complications in Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing Primary Hip Arthroplasty: A National Inpatient Sample-Based Study. *Cureus*. 2022; 14 (10): e30483. DOI: 10.7759/cureus.30483
8. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (5): 557–571. DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
9. Nasonov E. L. Pharmacotherapy of Rheumatoid Arthritis: Russian and International Recommendations. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2016; 54 (5): 557–571. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2016-557-571
10. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (5): 64–76. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-64-76
11. Nasonov E. L. Methotrexate in Rheumatoid Arthritis – 2015: New Facts and Ideas. *Scientific and Practical Rheumatology*. (In Russ.). 2015; 53 (5): 64–76. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-64-76
12. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023; 5 (10): e594–e610. DOI: 10.1016/S2665-9913 (23) 00211-4

Статья поступила / Received 07.10.2025

Получена после рецензирования / Revised 24.04.2026

Принята в печать / Accepted 25.04.2026

Сведения об авторах

Хасанов Эльдар Равилевич, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний. ORCID: 0000-0002-5289-2691
Ахтямов Ильдар Фуатович, д.м.н., проф., зав. кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний. ORCID: 0000-0002-4910-8835

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Казань, Республика Татарстан, Россия

Автор для переписки: Хасанов Эльдар Равилевич. E-mail: haselik1@mail.ru

About authors

Khasanov Eldar R., postgraduate student of Dept of Traumatology, Orthopedics, and Emergency Surgery. ORCID: 0000-0002-5289-2691
Akhmatov Ildar F., Dr Med Sci (habil.), professor, of Dept of Traumatology, Orthopedics, and Emergency Surgery. ORCID: 0000-0002-4910-8835

Kazan State Medical University, Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

Corresponding author: Khasanov Eldar R. E-mail: haselik1@mail.ru

Для цитирования: Хасанов Э.Р., Ахтямов И.Ф. Влияние ревматологического сопровождения на послеоперационный прогноз при эндопротезировании тазобедренного сустава у пациентов с ревматоидным артритом. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-24-27>

For citation: Khasanov E.R., Akhmatov I.F. The effect of rheumatological support on the postoperative prognosis after hip arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *Medical alphabet*. 2026; (12): 24–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-24-27>



Приверженность лечению пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника

М. И. Юпатова¹, Ф. Д. Агранат¹, Л. Р. Гафурова¹, Е. В. Егорова², О. А. Кирносова¹, Н. М. Никитина¹

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

² ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнительный анализ исходной приверженности лечению пациентов с различными воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника.

Материалы и методы. Обследована 91 женщина в возрасте от 18 до 65 лет, имеющая установленный диагноз ревматоидного артрита (РА), анкилозирующего спондилита (АС) и псориатического артрита (ПсА) согласно актуальным критериям. Средний возраст составил 51 год, средняя продолжительность заболевания – 10 лет, средний возраст в дебюте – 41 год. Приверженность лечению оценивалась с помощью опросников MMAS-4 и КОП-25. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Результаты. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что уровень приверженности лечению у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника в целом остается недостаточным. По результатам MMAS-4 28,6% всех пациенток были приверженными медикаментозной терапии. По результатам КОП-25 общая приверженность составила 57,22%. Не выявлено соответствия показателей качественного (MMAS-4) и количественного (КОП-25) опросников приверженности лечению. Наименьшую приверженность по всем направлениям лечения продемонстрировали пациентки с РА – их общая приверженность составила 52,41%, что соответствует границе среднего и низкого уровня приверженности. Пациентки с ПсА были несколько более приверженными (55,11%). Пациентки с АС продемонстрировали 67,10% приверженности лечению в целом, что соответствовало среднему уровню приверженности и было достоверно выше, чем при других заболеваниях. Наиболее уязвимым аспектом является модификация образа жизни. Молодой возраст ассоциирован с более высокой приверженностью лечению.

Заключение. Женщины с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника имеют средний и низкий уровень приверженности различным компонентам лечения, что может являться одним из механизмов формирования фенотипа «трудных для лечения» пациентов с РА, АС, ПсА. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексных стратегий повышения приверженности, сочетающих фармакологические, образовательные, поведенческие и психологические подходы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: приверженность лечению, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, краткий опросник Мориски – Грина (MMAS-4), КОП-25.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Конфликт интересов отсутствует.

Финансирование. Исследование не имело источников финансирования.

Treatment adherence of patients with inflammatory diseases of the joints and spine

M. I. Yupatova¹, F. D. Agranat¹, L. R. Gafurova¹, E. V. Egorova², O. A. Kirnosova¹, N. M. Nikitina¹

¹ Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

² Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

SUMMARY

Goal. Comparative analysis of initial treatment adherence in patients with various inflammatory diseases of the joints and spine.

Materials and methods. A total of 91 women aged 18 to 65 years who were diagnosed with rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA) were examined according to current criteria. The average age was 51 years, the average duration of the disease was 10 years, and the average age at onset was 41 years. Treatment adherence was assessed using the MMAS-4 and COP-25 questionnaires. The statistical analysis was performed using the StatTech v. 4.9.5 software (developed by Stattech LLC, Russia).

Results. The results of the study demonstrate that the level of treatment adherence in women with chronic inflammatory diseases of the joints and spine remains generally insufficient. According to the results of MMAS-4, 28.6% of all patients were committed to drug therapy. According to the results of the COP-25, the overall commitment was 57.22%. There was no correspondence between the indicators of qualitative (MMAS-4) and quantitative (COP-25) treatment adherence questionnaires. The lowest adherence in all areas of treatment was demonstrated by patients with RA – their total adherence was 52.41%, which corresponds to the borderline of medium and low levels of adherence. Patients with PsA were slightly more committed (55.11%). Patients with AS demonstrated 67.10% adherence to treatment in general, which corresponded to the average level of adherence and was significantly higher than for other diseases. The most vulnerable aspect is lifestyle modification. Young age is associated with a higher commitment to treatment.

Conclusion. Women with inflammatory diseases of the joints and spine have an average and low level of adherence to various treatment components, which may be one of the mechanisms for the formation of the phenotype of «difficult to treat» patients with RA, AS, and PsA. The findings highlight the need for comprehensive commitment enhancement strategies combining pharmacological, educational, behavioral, and psychological approaches.

KEYWORDS: treatment adherence, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Morisky – Green Short Questionnaire (MMAS-4), COP-25.

CONFLICT OF INTEREST. There is no conflict of interest.

Funding. The study had no sources of funding.

Введение

Ревматические заболевания (РЗ) – одна из самых широких и многогранных нозологических групп, известных на сегодняшний день. РЗ представляют собой серьезную

медико-социальную проблему, связанную прежде всего с резким ухудшением качества жизни пациентов и высокой вероятностью развития стойкой нетрудоспособности.

Особое место в структуре РЗ занимают хронические воспалительные заболевания суставов и позвоночника, которые при отсутствии лечения или ответа на проводимую терапию приводят к необратимым изменениям опорно-двигательного аппарата с последующей инвалидизацией. В группе хронических воспалительных заболеваний суставов и позвоночника преобладают такие заболевания, как ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА) с распространенностью в популяции 0,61, 0,1 и 0,37% соответственно [1].

Целью терапии всех перечисленных заболеваний является улучшение долгосрочного качества жизни посредством контроля симптомов и воспаления, предотвращение прогрессирующего структурного повреждения, сохранение или нормализация социальной активности [2, 3]. Учитывая хронический характер данных патологий, для достижения целей терапии необходимы постоянное наблюдение, модификация образа жизни, пожизненный прием препаратов. Для лечения периферического артрита основой терапии являются препараты из группы иммунодепрессантов, для воздействия на проявления со стороны осевого скелета при спондилоартритах, к которым относятся АС и ПсА, используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) в постоянном режиме. При неэффективности стандартных схем назначаются таргетные синтетические и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Вспомогательной фармакологической группой для подавления активности заболевания выступают глюкокортикоиды, однако их длительное применение ограничено из-за риска системных осложнений.

В клинической практике нередко возникают ситуации, когда при достоверно установленном диагнозе и рационально подобранной терапии не удается достичь целевых показателей активности заболевания. Одной из ведущих причин этого является недостаточная приверженность пациентов врачебным рекомендациям. Персистирующая высокая активность выступает ярким фактором неблагоприятного прогноза для поражения опорно-двигательного аппарата, внутренних органов пациента, а также является причиной серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [4].

Имеются отдельные работы, оценивающие приверженность лечению у пациентов с РА и ПсА в контексте имеющейся коморбидности или приема конкретных препаратов [5, 6]. В отечественной и иностранной литературе отсутствуют исследования, изучающие исходную приверженность у пациентов с АС, а также сравнивающие приверженность лечению пациентов с различными хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника.

Цель настоящего исследования – сравнительный анализ исходной приверженности лечению пациентов с различными воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника.

Материалы и методы

В одномоментное одноцентровое исследование была включена 91 женщина: 49 пациенток с достоверным РА, соответствовавшим критериям ACR/EULAR, 2010 [7], 27 пациенток с достоверным АС, соответствующим Нью-Йоркским

критериям, 1984 г. [8], 15 пациенток с ПсА согласно критериям CASPAR, 2006 г. [9]. Все пациентки проходили стационарное обследование в условиях ревматологического центра ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова.

Средний возраст пациенток составил 51 (41,5–57) год, средняя продолжительность заболевания – 10 (6–14) лет, средний возраст в дебюте – 41 (30–46) год.

Для оценки активности РА и ПсА использовали индекс DAS28, АС и спондилоартритического варианта ПсА – индексы активности BASDAI и ASDAS–CRP. Преобладали пациентки с умеренной и высокой активностью заболевания и 2–3-й рентгенологической стадией артрита (табл. 1).

Большинство пациенток (82,4%) на момент госпитализации получали базисную противовоспалительную терапию в постоянном режиме.

Критерии включения пациенток в исследование: женский пол; возраст от 18 до 65 лет; достоверный диагноз РА/АС/ПсА согласно классификационным/диагностическим критериям. Критериями исключения из исследования являлись другие ревматические заболевания, кроме РА, ПсА, АС, возраст старше 65 лет, беременность, лактация, коморбидные заболевания в стадии обострения.

Ограничением исследования стал относительно небольшой объем выборки, что не позволило установить взаимосвязи между получаемой терапией и приверженностью лечению у пациенток с различными заболеваниями суставов и позвоночника.

Всем пациенткам проводилось клиническое, лабораторное и рентгенологическое обследование.

Приверженность лечению оценивалась с помощью двух опросников. Для оценки лекарственной приверженности лечению использовался краткий опросник Мориски – Грина (ММАС-4) [10]. Для комплексной оценки потенциальной приверженности лечению использовался опросник количественной оценки приверженности КОП-25 [11].

Согласно опроснику ММАС-4, пациенты, набравшие 1–2 балла, считались неприверженными лекарственной терапии, 3 балла – недостаточно приверженными, с риском перехода в группу неприверженных лечению, набравшие 4 балла считались устойчиво приверженными [10].

Согласно опроснику КОП-25, включающему в себя оценку приверженности лекарственной терапии, медицинскому сопровождению, модификации образа жизни и интегральной приверженности лечению, также выделялись три уровня приверженности: «низкий» (при нахождении в диапазоне менее 50%), «средний» (при нахождении в диапазоне от 50 до 75%) и «высокий» (при нахождении полученного результата в диапазоне значений 75% и более [11].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.9.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (М)

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов, n=91

Показатель	Значение, М±SD / Ме [Q ₁ -Q ₃], n (%)
Возраст (лет), Ме	51,00 [41,5-57]
Длительность заболевания (лет), Ме	10,00 [6-14]
Возраст в дебюте заболевания (лет), Ме	41,00 [30-46]
ИМТ (кг/м ²), М±SD	27,85±6,16
Активное курение, n (%)	4 (4,4%)
Низкая активность заболевания, n (%)	8 (8,8%)
Средняя активность заболевания, n (%)	37 (40,7%)
Высокая активность заболевания, n (%)	46 (50,5%)
Рентгенологическая стадия 1, n (%)	12 (13,2%)
Рентгенологическая стадия 2, n (%)	34 (37,4%)
Рентгенологическая стадия 3, n (%)	29 (31,9%)
Рентгенологическая стадия 4, n (%)	16 (17,6%)
Наличие базисной терапии на момент госпитализации, в т.ч. постоянного приема НПВП для пациентов с АС, n (%)	75 (82,4%)
Наличие ГИБТ или таргетной терапии на момент госпитализации, n (%)	18 (19,8%)

Примечания: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АС – анкилозирующий спондилит; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Ме) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁ – Q₃).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95 % доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера – Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела – Уоллиса.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Корреляционные связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Все участники были подробно информированы и предоставили информированное письменное согласие. Все процедуры были одобрены этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты

Характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Пациентки с РА, АС, ПсА были сопоставимы по возрасту на момент госпитализации, возрасту в дебюте заболевания, индексу массы тела, длительности, активности заболевания на момент госпитализации, рентгенологической стадии, наличию базисной терапии ($p > 0,05$). Доля пациенток, получающих ГИБТ или таргетную терапию, была значимо выше среди страдающих АС ($p = 0,008$) (табл. 2).

Таблица 2
Характеристика обследованных пациентов, n=91

Показатели	Диагноз			P
	РА	АС	ПсА	
Возраст (лет), М±SD	51,18 (10,33)	46,00 (9,12)	47,27 (15,17)	0,119
Длительность заболевания (лет), Ме [Q ₁ -Q ₃]	10,00 [6,00-14,00]	8,00 [5,00-15,50]	10,00 [7,00-17,00]	0,676
Возраст в дебюте заболевания (лет), Ме [Q ₁ -Q ₃]	42,00 [36,00-47,00]	38,00 [29,50-45,00]	33,00 [23,50-49,00]	0,218
ИМТ (кг/м ²), Ме [Q ₁ -Q ₃]	27,61 [24,09-31,89]	27,82 [22,69-31,86]	30,06 [24,02-32,60]	0,971
Рентгенологическая стадия 1, n (%)	10 (20,4%)	1 (3,7%)	1 (6,7%)	0,195
Рентгенологическая стадия 2, n (%)	14 (28,6%)	14 (51,9%)	6 (40,0%)	
Рентгенологическая стадия 3, n (%)	18 (36,7%)	7 (25,9%)	4 (26,7%)	
Рентгенологическая стадия 4, n (%)	7 (14,3%)	5 (18,5%)	4 (26,7%)	
Низкая активность, n (%)	4 (8,2%)	2 (7,4%)	2 (13,3%)	0,812
Средняя активность, n (%)	22 (44,9%)	9 (33,3%)	6 (40,0%)	
Высокая активность, n (%)	23 (46,9%)	16 (59,3%)	7 (46,7%)	
Наличие базисной терапии на момент госпитализации, в т.ч. постоянного приема НПВП для пациентов с АС, n (%)	41 (83,7%)	16 (59,3%)	11 (73,3%)	0,064
Наличие ГИБТ или таргетной терапии на момент госпитализации, n (%)	4 (8,2%)	10 (37,0%)	4 (26,7%)	0,008*

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АС – анкилозирующий спондилит; ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия; * – различия статистически значимы ($p < 0,05$).

При анализе приверженности медикаментозной терапии с использованием краткого опросника MMAS-4 в общей группе пациенток только 26 (28,6%) пациенток были приверженными медикаментозной терапии (3–4 балла), остальные 65 (71,4%) оказались не приверженными терапии (1–2 балла).

При анализе приверженности лечению с использованием опросника КОП-25 общая приверженность (А1) составила $57,22 \pm 16,99\%$, что соответствует среднему уровню приверженности, но стремится к его нижней границе. Приверженность отдельным направлениям лечения различалась: приверженность лекарственной терапии (АТ) составила $60,55 \pm 21,84\%$, приверженность медицинскому сопровождению (АВ) – $64,26 \pm 18,12\%$, что соответствует среднему уровню приверженности. Наиболее низкой была приверженность модификации образа жизни (АМ) – $48,70 \pm 16,81\%$ – соответствует низкому уровню приверженности (табл. 3).

Приверженность лечению пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника, n=91

Показатель		Значение, M±SD	Уровень приверженности
Доля приверженных лечению пациентов по результатам MMAS-4 (%)		28,6%	Низкий
КОП-25	Приверженность лекарственной терапии, АТ (%)	60,55±21,84	Средний
	Приверженность медицинскому сопровождению, АВ (%)	64,26±18,12	Средний
	Приверженность модификации образа жизни, АМ (%)	48,70±16,81	Низкий
	Приверженность лечению в целом, АИ (%)	57,22 ± 16,99	Средний

Примечания: MMAS-4 – сокращенный опросник Мориски – Грин; КОП-25 – опросник комплексной оценки приверженности Н. А. Николаева.

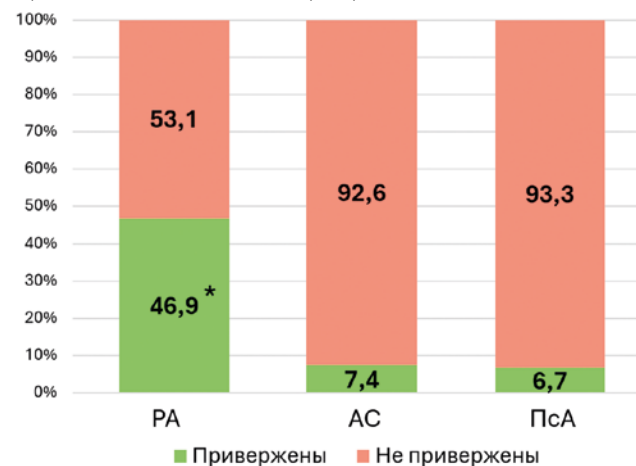


Рисунок 1. Приверженность медикаментозной терапии по результатам MMAS-4, n=91

Примечания: РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; * – $p < 0,001$ – достоверность различий между тремя группами пациенток (РА – АС – ПсА).

госпитализации и приверженностью медицинскому сопровождению ($\rho = -0,339$, $p = 0,001$), приверженностью модификации образа жизни ($\rho = -0,370$, $p < 0,001$) и приверженностью лекарственной терапии ($\rho = -0,361$, $p < 0,001$).

На рисунке 1 представлена сравнительная приверженность медикаментозной терапии пациенток с РА, АС и ПсА.

По результатам опросника MMAS-4 самыми приверженными оказались пациентки с РА (46,9%), в то время как пациентки с АС и ПсА продемонстрировали крайне низкий уровень приверженности (7,4 и 6,7% соответственно). Различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$) (рис. 1).

При анализе соответствующего показателя КОП-25 по приверженности лекарственной терапии, напротив, наименьшую приверженность продемонстрировали пациентки с РА (53,78%), а наибольшую – пациентки с АС (75,11%), пациентки с ПсА были привержены лекарственной терапии на 64,44%. Различия между тремя группами были статистически значимы ($p = 0,025$).

Приверженность медицинскому сопровождению также значительно различалась в зависимости от диагноза ($p = 0,002$). Самыми приверженными были пациентки с АС (71,56%), менее приверженными – пациентки с РА (58,33%) и ПсА (58,78%). Все показатели находились в пределах среднего уровня приверженности.

Самая низкая приверженность во всех группах пациентов наблюдалась в отношении модификации образа жизни. Уровень приверженности по этому показателю составил 58,00% при АС, что соответствовало среднему уровню, тогда как в группах пациенток с РА и ПсА показатели находились в пределах низкого уровня (40,89 и 44,44% соответственно). Различия между группами были статистически значимыми ($p = 0,002$).

Так, по результатам оценки приверженности лечению в целом среди пациенток с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника по результатам опросника КОП-25, все пациентки обладали средним уровнем приверженности, однако были выявлены значимые различия в зависимости от диагноза ($p < 0,001$). Наименьшую приверженность по всем направлениям лечения продемонстрировали пациентки с РА – их общая приверженность составила 52,41%, что соответствует границе среднего и низкого уровня приверженности. Пациентки с ПсА были несколько более приверженными (55,11%). Пациентки с АС продемонстрировали 67,10% приверженности лечению в целом, что также соответствовало среднему уровню приверженности (рис. 2).

Возраст на момент госпитализации, возраст в дебюте заболевания и длительность заболевания значимо не различались у пациенток с высокой и низкой приверженностью медикаментозной терапии по опроснику MMAS-4 ($p > 0,05$).

Были установлены обратные взаимосвязи между приверженностью лечению в целом и длительностью заболевания ($\rho = -0,430$, $p < 0,001$), возрастом в дебюте заболевания ($\rho = -0,318$, $p < 0,002$). При анализе отдельных показателей обратные взаимосвязи были продемонстрированы между возрастом на момент

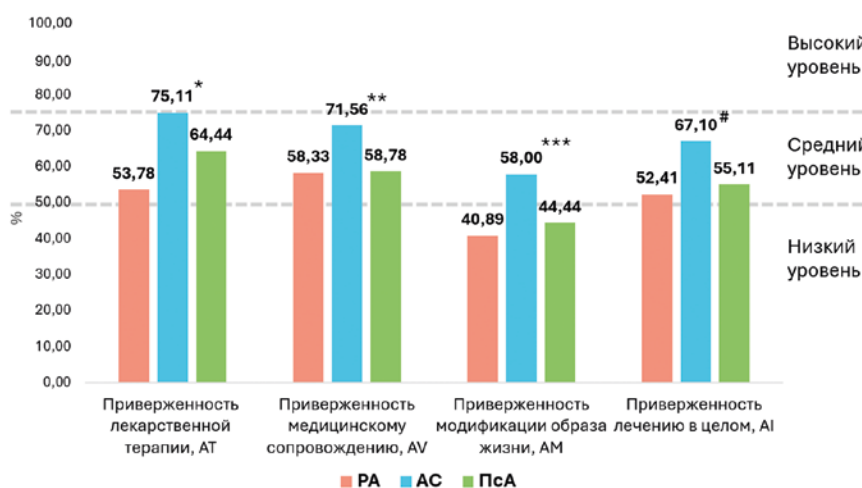


Рисунок 2. Приверженность лечению по результатам КОП-25, n=91

Примечания: РА – ревматоидный артрит; АС – анкилозирующий спондилит; ПсА – псориатический артрит; АТ – приверженность лекарственной терапии; АВ – приверженность медицинскому сопровождению; АМ – приверженность модификации образа жизни; АИ – приверженность лечению в целом. Достоверность различий по разным показателям между тремя группами (РА – АС – ПсА) обозначалась: * – $p = 0,025$; ** – $p = 0,002$; *** – $p = 0,002$; # – $p < 0,001$.

Обсуждение

Проблема приверженности пациентов лечению все чаще становится объектом внимания врачей-исследователей различных специальностей [12, 13]. По данным недавнего обзора литературы, уровень приверженности терапии среди пациентов ревматологического профиля остается неоднородным: при РА он составляет в среднем около 65%, при остеоартрите наблюдается снижение приверженности медикаментозной терапии в основном по причине ее отсроченного эффекта, а также снижение приверженности к лечебной гимнастике – она составила только 37%. Среди пациентов с остеопорозом, не приверженных лечению, выявлено увеличение риска переломов на 16% [14].

Для эффективной борьбы с несоблюдением режима лечения необходимы точные инструменты для его измерения, поскольку самостоятельная запись имеет очевидные ограничения. В настоящее время наибольшей популярностью для применения в практической медицине пользуются краткие опросники, например MMAS-4, MMAS-8 [10], шкала приверженности национального общества доказательной фармакотерапии, отечественный опросник приверженности терапии [15] в связи с их простотой и меньшими временными затратами, однако существует определенный риск ошибок точности прогноза приверженности. Наиболее валидным инструментом считается опросник КОП-25, позволяющий количественно оценить приверженность по нескольким направлениям [16].

По результатам проведенного исследования, согласно опроснику MMAS-4, приверженными медикаментозной терапии оказались только 28,6% обследуемых пациенток с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника. Для более точной оценки приверженности лечению нами был использован количественный опросник КОП-25. Общая приверженность находилась в пределах среднего уровня, ближе к его нижней границе, и составила 57,2%. Показатель приверженности лекарственной терапии среди всех обследуемых женщин составил 60,5%, что было значительно выше, чем по результатам опросника MMAS-4, но соответствовало только средней степени приверженности.

Мы проанализировали приверженность лечению в группах больных РА, АС и ПсА, сопоставимых по основным демографическим и клиническим характеристикам заболеваний. Анализ приверженности в группах больных продемонстрировал неоднозначные результаты. Пациентки с РА были самыми приверженными лечению по результатам оценки опросника MMAS-4, тогда как по КОП-25 их уровень приверженности лекарственной терапии соответствовал лишь средним значениям. Также были получены различные результаты в отношении пациенток со спондилоартритами (АС и ПсА): при кратком опросе при помощи MMAS-4 число приверженных медикаментозной терапии пациенток не превышало 8%, однако по КОП-25 параметр приверженности лекарственной терапии был 75,1% при АС (высокий уровень), 64,4% при ПсА (средний уровень) соответственно. Такие расхождения могут отражать различную чувствительность опросников и особенности интерпретации пациентами вопросов, касающихся регулярности приема лекарств.

Примечательно, что по результатам КОП-25 во всех нозологических группах наименьшей оказалась приверженность

модификации образа жизни, в среднем она составила 48,7%, что соответствовало низкому уровню приверженности.

В настоящем исследовании установлены отрицательные корреляционные взаимосвязи между возрастом пациенток, длительностью заболевания и показателями приверженности лечению. Наибольшую приверженность по всем направлениям терапии демонстрировали молодые пациентки, а также пациентки с меньшей продолжительностью заболевания. Полученные данные согласуются с опубликованным ранее результатами исследования приверженности лечению у пациентов с РА [6]. В то же время в публикации Н. А. Николаева (2020) упоминается целый ряд исследований, в которых было продемонстрировано, что старший возраст является предиктором достаточной приверженности лечению [17]. Подобные расхождения могут быть обусловлены различиями в изучаемых выборках, поскольку многие из ранних исследований приверженности проводились преимущественно среди пациентов кардиологического профиля, для которых характерно постепенное ухудшение качества жизни при несоблюдении рекомендаций, что могло снижать приверженность среди молодых пациентов. Согласно данным П. О. Постниковой и соавт. (2022), приверженность лекарственной терапии у больных РА не зависела от возраста [18]. Среди обследованных нами пациенток причиной более высокой приверженности лечению в молодом возрасте может выступать выраженное снижение качества жизни при наличии активного воспаления в суставах и позвоночнике, страх инвалидизации в молодом возрасте из-за высокой вероятности развития деформаций скелета при отсутствии контроля над заболеванием, однако данный вопрос требует дальнейшего детального изучения.

По результатам еще одного исследования, у пациентов, принимающих двухкомпонентную и трехкомпонентную терапию по поводу любой хронической, в том числе аутоиммунной патологии, наблюдалось резкое снижение приверженности лечению по истечении 3–6 мес по сравнению с пациентами, находившимися на монотерапии [19]. Пациенты ревматологического профиля нередко получают несколько препаратов по причине необходимости профилактики лекарственных осложнений, комбинации противоревматических препаратов или наличия коморбидной патологии, требующей собственной терапии. С точки зрения уменьшения количества препаратов, принимаемых ежедневно, наиболее перспективны генно-инженерные биологические препараты с более редкой периодичностью введения. Эта позиция была подтверждена в исследовании приверженности у пациентов с псориазом и ПсА: пациенты, получающие биологические препараты, продемонстрировали более высокую приверженность лечению [20].

Заключение

Низкая приверженность лечению – это глобальная проблема современной медицины, приводящая к снижению эффективности проводимой терапии и повышению вероятности развития неблагоприятного исхода [18].

Несмотря на доказательства наличия факторов, определяющих высокий или низкий уровень приверженности, прогнозирование и своевременное выявление пациентов с потенциально низкой вовлеченностью в лечение по-прежнему представляют собой сложную задачу.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что уровень приверженности лечению у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника в целом остается недостаточным. У большинства обследованных пациентов отмечается средний или низкий уровень приверженности различным направлениям терапии, что, вероятно, является одним из факторов формирования фенотипа «трудных для лечения» РА, АС, ПсА.

Наиболее уязвимым аспектом является модификация образа жизни, требующая длительных поведенческих изменений и высокой внутренней мотивации.

Более высокая приверженность наблюдалась среди молодых пациенток, что может быть связано с их большей осведомленностью, активной жизненной позицией и стремлением сохранить качество жизни и трудоспособность.

Полученные данные подчеркивают необходимость комплексных стратегий повышения приверженности, сочетающих фармакологические, образовательные, поведенческие и психологические подходы. Особое значение в этой связи приобретают стратегии, направленные на формирование устойчивой мотивации к изменению образа жизни и повышению ответственности пациента за результаты лечения.

Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать выявлению точек приложения для воздействия на приверженность у данной категории пациентов и разработать персонализированные инструменты ее коррекции, что в конечном счете может способствовать повышению эффективности терапии и улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника.

Список литературы / References

1. Гаушко Е. А., Насонов Е. Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (1): 32–39. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39
2. Galushko E. A., Nasonov E. L. The prevalence of rheumatic diseases in Russia. The Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46 (1): 32–39. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2018-461-32-39
3. Чичасова Н. В., Лила А. М. Биоаналоги в лечении ревматоидного артрита: современное состояние проблемы. Современная ревматология. 2024; 18 (6): 98–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106
4. Chichasova N. V., Lila A. M. Bioanalogues in the treatment of rheumatoid arthritis: current status of the problem. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024; 18(6): 98–106. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2024-6-98-106
5. Danve, Abhijeet and Atul Deodhar. Treatment of axial spondyloarthritis: an update. *Nature reviews. Rheumatology*. 2022; 18 (4): 205–216. DOI: 10.1038/s41584-022-00761-z
6. Toussiot, Eric. The Risk of Cardiovascular Diseases in Axial Spondyloarthritis. *Current Insights. Frontiers in medicine*. 2021; 782150 (8). DOI: 10.3389/fmed.2021.782150
7. Никитина Н. М., Егорова Е. В. и др. Проблемы приверженности лечению коморбидных пациентов с ревматоидным артритом. Архив внутренней медицины. 2020; 5, 55 (10): 372–381. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-372-381

8. Nikitina N. M., Egorova E. V. and others. Problems of treatment adherence in comorbid patients with rheumatoid arthritis. *Archive of Internal Medicine*. 2020; 5, 55 (10): 372–381. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-5-372-381
9. Santoleri, Fiorenzo et al. Drug utilization and medication adherence for the treatment of psoriatic arthritis: an Italian study. *Global & regional health technology assessment*. 2024; 11: 191–199. DOI: 10.3393/grhta.2024.3204
10. Jahid, Mohd et al. Overview of Rheumatoid Arthritis and Scientific Understanding of the Disease. *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2023; 34 (3): 284–291. DOI: 10.31138/mjr.20230801.oo
11. Моисеев С. В., Новиков П. И., Гуляев С. В. и др. Анкилозирующий спондилит: подходы к диагностике и клиническая эффективность упадацинитоба. Клиническая фармакология и терапия. 2021; 30 (4): 62–70. DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-62-70
12. Moiseev S. V., Novikov P. I., Gulyaev S. V. and others. Ankylosing spondylitis: diagnostic approaches and clinical efficacy of upadacitinib. *Clinical pharmacology and therapy*. 2021; 30 (4): 62–70. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2021-4-62-70
13. Jamal, Maha et al. Increase in axial spondyloarthritis diagnoses after the introduction of the ASAS criteria: a systematic review. *Rheumatology international*. 2023; 43 (4): 639–649. DOI: 10.1007/s00296-022-05262-6
14. Lanke, Vaidehee et al. Evaluating the Effectiveness of Mobile Apps on Medication Adherence for Chronic Conditions: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of medical Internet research*. 2025; 27 (e60822). DOI: 10.2196/jmir.20250822
15. Николаев Н. А. Система комплексной оценки приверженности в медицине КОР-25. Авторское руководство для врачей и исследователей. Научная монография. М.: Издательский дом «Академия естествознания». 2024. 100 с.
16. Nikolov N. A. The system of comprehensive assessment of adherence in medicine KOP-25. An author's guide for doctors and researchers. Scientific monograph. Moscow: Publishing house «Academy of Natural Sciences». 2024. 100 p. (In Russ.).
17. Rucinski, Kylee et al. Patient Adherence Following Knee Surgery: Evidence-Based Practices to Equip Patients for Success. *The Journal of knee surgery*. 2023; 36 (14): 1405–1412. DOI: 10.1055/a-2154-9065
18. Bourke, Matthew et al. Adherence to the World Health Organization's physical activity recommendation in preschool-aged children: a systematic review and meta-analysis of accelerometer studies. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. 2023; 20 (1): 52. DOI: 10.1186/s12966-023-01450-0
19. Дикарева Е. А., Пиманов С. И. и др. Приверженность терапии в ревматологической практике. Обзор литературы. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022; 2 (21): 25–34. DOI: 10.22263/2312-4156.2022.225
20. Dikareva E. A., Pimanov S. I. and others. Adherence to therapy in rheumatology practice. *Literature review. Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2022; 2 (21): 25–34. (In Russ.). DOI: 10.22263/2312-4156.2022.225
21. Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Опросники и шкалы для оценки приверженности лечению – преимущества и недостатки диагностического метода в научных исследованиях и реальной клинической практике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (3): 2562. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2562
22. Lukina Yu. V., Kutishenko N. P. and others. Questionnaires and scales for assessing adherence to treatment are the advantages and disadvantages of the diagnostic method in scientific research and real clinical practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2020; 19 (3): 2562. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2562
23. Окунев И. М., Кочергина А. М. и др. Комплексная оценка приверженности медикаментозной терапии у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности по данным разных опросников. РМЖ. Медицинское обозрение. Учредители: ООО «Русский медицинский журнал». 2022; 1 (6): 39–44. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44
24. Okunev I. M., Kochergina A. M. and others. Comprehensive assessment of adherence to drug therapy in patients with acute decompensation of heart failure according to various breast cancer questionnaires. *Medical review. Founders: Russian Medical Journal LLC*. 2022; 1 (6): 39–44. (In Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-39-44
25. Николаев Н. А., Мартьянов А. И. и др. Управление лечением на основе приверженности. *Consilium Medicum*. 2020; 5 (22): 9–18. DOI: 10.26442/20751753.2020-5.200078
26. Nikolov N. A., Martynov A. I. and others. Commitment-based treatment management. *Consilium Medicum*. 2020; 5 (22): 9–18. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020-5.200078
27. Постникова П. О., Коваленко П. С. и др. Анализ приверженности лечению у больных ревматоидным артритом. Современная ревматология. 2022; 16 (4): 40–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-40-45
28. Postnikova P. O., Kovalenko P. S. and others. Analysis of treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2022; 16 (4): 40–45. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-40-45
29. Anghel LA, Farcaş AM. et al. Medication adherence and persistence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a narrative review. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12: 1151–1166. DOI: 10.2147/PPA.S165101
30. Murage, Mwangi J et al. Medication adherence and persistence in patients with rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Patient preference and adherence*. 2018; 12: 1483–1503. DOI: 10.2147/PPA.S167508

Статья поступила / Received 05.03.2026

Получена после рецензирования / Revised 14.03.2026

Принята в печать / Accepted 15.03.2026

Сведения об авторах

Юпатова Мария Игоревна, ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0001-8120-4424

Агранат Филипп Дмитриевич, студент 6-го курса института клинической медицины¹. ORCID: 0009-0006-4415-5620

Гафурова Лейла Рустемовна, ассистент кафедры госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0001-5247-5815

Егорова Екатерина Вячеславовна, зав. ревматологическим отделением № 2². ORCID: 0000-0003-2818-115X

Кирносова Ольга Андреевна, аспирант кафедры госпитальной терапии¹. ORCID: 0009-0005-9671-8950

Никитина Наталья Михайловна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии¹. ORCID: 0000-0002-0313-1191

About authors

Yupatova Maria I., assistant, postgraduate student at Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0001-8120-4424

Agranat Filip D., 6th-year student at the Institute of Clinical Medicine¹. ORCID: 0009-0006-4415-5620

Gafurova Leyla R., assistant at Dept of Hospital Therapy¹. ORCID: 0000-0001-5247-5815

Egorova Ekaterina V., head of Rheumatology Dept № 2². ORCID: 0000-0003-2818-115X

Kirnosova Olga A., assistant, postgraduate student at Dept of Hospital Therapy, Faculty of Medicine¹. ORCID: 0009-0005-9671-8950

Nikitina Natalya M., Dr Med Sci (habil.), associate professor, head of Hospital Therapy Dept¹. ORCID: 0000-0002-3463-7734

¹ ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Россия

² ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов, Россия

¹ Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovskiy, Saratov, Russia

² Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

Автор для переписки: Юпатова Мария Игоревна. E-mail: agent.smi@mail.ru

Corresponding author: Yupatova Maria I. E-mail: agent.smi@mail.ru

Для цитирования: Юпатова М.И., Агранат Ф.Д., Гафурова Л.Р., Егорова Е.В., Кирносова О.А., Никитина Н.М. Приверженность лечению пациентов с воспалительными заболеваниями суставов и позвоночника. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-28-33>

For citation: Yupatova M.I., Agranat F.D., Gafurova L.R., Egorova E.V., Kirnosova O.A., Nikitina N.M. Treatment adherence of patients with inflammatory diseases of the joints and spine. *Medical alphabet*. 2026; (12): 28–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-28-33>



Оценка клинического течения гонартроза у пациентов с метаболическим синдромом на фоне комплексного лечения с применением остеопатической коррекции соматических дисфункций

И. Б. Беляева, А. Д. Мохов, Е. С. Жугрова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка влияния остеопатической коррекции соматических дисфункций на интенсивность болевого синдрома, функциональное состояние и среднесуточную потребность в парацетамоле у пациентов с гонартрозом (ГА) и метаболическим синдромом (МС).

Методы. Проведено одноцентровое рандомизированное проспективное исследование с оценкой клинического течения ГА I–III рентгенологических стадиями у пациентов с МС (n=49), разделенных слепым методом на две группы: основная группа (n=20) получала лекарственную терапию (хондроитина сульфат 1000 мг/сут, глюкозамина гидрохлорид 1000 мг/сут, парацетамол 500–1000 мг/сут по требованию) и курс остеопатической коррекции (4 сеанса); контрольная группа (n=29) получала только лекарственную терапию по той же схеме. Оценка эффективности лечения проводилась исходно и на 30-й день по шкалам ВАШ, WOMAC, суточной дозе парацетамола и выраженности соматических дисфункций (основная группа). Статистический анализ выполнен с использованием непараметрических критериев: для сравнения связанных выборок (внутри групп) применялся критерий Вилкоксона, для независимых выборок (между группами) – критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде медианы (25-й, 75-й процентиля) для категориальных переменных – критерий χ^2 . Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В обеих группах к 30-му дню наблюдения зарегистрировано значимое снижение боли по ВАШ и индекса WOMAC ($p < 0,01$) без межгрупповых различий. В основной группе потребность в парацетамоле снизилась с 1000 до 500 мг/сут ($p < 0,01$), в контрольной осталась без изменений. Выраженность соматических дисфункций в основной группе уменьшилась с 2,1 до 1,5 балла ($p < 0,01$).

Заключение. Применение методик остеопатической коррекции соматических дисфункций в комплексном лечении пациентов с ГА способствует двукратному снижению потребности в парацетамоле при сохранении сопоставимого анальгетического эффекта в краткосрочном наблюдении и, следовательно, снижает потенциальные риски его нежелательных эффектов у пациентов с МС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гонартроз, метаболический синдром, остеопатическая коррекция, соматические дисфункции, парацетамол, ВАШ, WOMAC.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the clinical course of gonarthrosis in patients with metabolic syndrome during complex treatment using osteopathic correction of somatic dysfunctions

I. B. Belyaeva, A. D. Mokhov, E. S. Zhugrova

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Title. Assessment of the impact of osteopathic correction of somatic dysfunctions on pain intensity, functional status, and average daily paracetamol requirement in patients with gonarthrosis (GA) and metabolic syndrome (MS).

Methods. A single-center, randomized, prospective study evaluating the clinical course of GA in patients with MS (n=49) was conducted. Patients were blindly allocated into two groups: the main group (n=20) received pharmacotherapy (chondroitin sulfate 1000 mg/day, glucosamine hydrochloride 1000 mg/day, paracetamol 500–1000 mg/day as needed) plus a course of osteopathic correction (4 sessions); the control group (n=29) received pharmacotherapy alone according to the same regimen. Treatment outcomes were assessed at baseline and on day 30 using the VAS, WOMAC index, daily paracetamol dose, and severity of somatic dysfunctions (main group only). Statistical analysis was performed using nonparametric tests: the Wilcoxon signed rank test for within group comparisons and the Mann–Whitney U test for between group comparisons. Data are presented as median (25th, 75th percentiles) and the χ^2 test for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

Results. Both groups showed a significant reduction in VAS pain scores and WOMAC index ($p < 0,01$) with no intergroup differences. In the main group, paracetamol requirement decreased from 1000 to 500 mg/day ($p < 0,01$), whereas it remained unchanged in the control group. The severity of somatic dysfunctions in the main group decreased from 2.1 to 1.5 points ($p < 0,01$).

Conclusion. The use of osteopathic correction techniques for somatic dysfunctions in the complex treatment of patients with GA contributes to a twofold reduction in the need for paracetamol while maintaining a comparable analgesic effect in the short-term observation period and, therefore, reduces the potential risks of its adverse effects that develop when it is used in patients with MS.

KEYWORDS: knee osteoarthritis, metabolic syndrome, osteopathic correction, somatic dysfunctions, paracetamol, VAS, WOMAC.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Остеоартрит (ОА) коленного сустава (гонартроз, ГА) является одной из самых частых причин хронической боли и инвалидизации во взрослой популяции [1, 2]. Распространенность ГА растет с возрастом и достигает 30–40% у лиц старше 65 лет [3]. Сочетание ОА с метаболическим синдромом (МС), включающим абдоминальное ожирение, артериальную

гипертензию, дислипидемию и инсулинорезистентность, выделено в особый «метаболический фенотип», характеризующийся быстро прогрессирующим течением, резистентностью к стандартной терапии и повышенным риском смертности от сердечно-сосудистых событий у таких пациентов [4]. Это связано с тем, что у пациентов с МС не только увеличивается механическая нагрузка на коленный сустав за счет избыточной

Характеристика исследуемых групп по возрасту, полу и стадиям гонартроза

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=29)	Статистический критерий	p
Возраст (лет), Ме (Q1; Q3)	60 (55; 66)	60 (54; 67)	U=278,5	>0,05
Пол: мужчины, n (%)	3 (15,0%)	4 (13,8%)	$\chi^2=0,014$	>0,05
Пол: женщины, n (%)	17 (85,0%)	25 (86,2%)	$\chi^2=0,014$	>0,05
I стадия, n (%)	6 (30%)	9 (31%)	$\chi^2=0,085$	>0,05
II стадия, n (%)	12 (60%)	17 (59%)	$\chi^2=0,085$	>0,05
III стадия, n (%)	2 (10%)	3 (10%)	$\chi^2=0,085$	>0,05

Таблица 2

Коморбидные состояния, диагностируемые у пациентов основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=20)	Контрольная группа (n=29)	χ^2	p
Гипертоническая болезнь, n (%)	11 (55%)	15 (51,7%)	0,051	>0,05
Ожирение I ст., n (%)	5 (25%)	8 (27,6%)	0,041	>0,05
Избыточная масса тела, n (%)	9 (45%)	14 (48,3%)	0,051	>0,05
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	2 (10,0%)	3 (10,3%)	0,001	>0,05

массы тела, но и формируется системное низкоуровневое воспаление. Установлено, что висцеральная жировая ткань продуцирует провоспалительные адипокины (лептин, резистин, фактор некроза опухоли α), которые инициируют дегенерацию хряща и усиливают болевой синдром [5]. Современные клинические рекомендации (2024) по лечению ГА делают акцент на немедикаментозных методах в качестве первой линии терапии этой патологии [6–9]. К ним относятся: контроль массы тела (снижение веса на 5–10%); лечебная физкультура (укрепление четырехглавой мышцы бедра); физиотерапия (ультразвук, магнитотерапия); кинезиотейпирование и ортезирование; обучение пациентов, психологическая поддержка (при хронической боли). В соответствии с отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями медикаментозная терапия ГА имеет высокую доказательную базу своей эффективности и включает: симптом-модифицирующие препараты замедленного действия (хондроитин сульфат, глюкозамин) и анальгетики (парацетамол, НПВП) [10]. Хорошо известно, что применение НПВП у пациентов с ОА и МС сопряжено с повышенным риском сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных осложнений, а назначение парацетамола даже в терапевтических дозах может вызывать развитие гепатотоксических (особенно на фоне неалкогольной жировой болезни печени) и нефротоксических осложнений [11–13]. Эти факты диктуют необходимость расширения поиска немедикаментозных методов лечения и реабилитации при ГА и МС, способных снизить потребность в анальгетической терапии у коморбидных пациентов при сохранении сопоставимого симптом-модифицирующего эффекта.

В настоящее время активно изучается роль остеопатической коррекции (ОК) биомеханических нарушений в комплексном лечении и реабилитации пациентов с ОА. В ряде немногочисленных наблюдательных исследований показана эффективность применения остеопатических методик при ГА за счет восстановления биомеханики, улучшения микроциркуляции и лимфооттока в пораженном суставе, коррекции соматических дисфункций, что приводит к уменьшению болевого синдрома [14–17]. Однако данные о влиянии ОК соматических дисфункций на течение метаболического фенотипа ОА в доступной литературе нам не встречались.

Цель исследования

Оценить влияние остеопатической коррекции соматических дисфункций на интенсивность болевого синдрома, функциональное состояние (по индексу WOMAC) и среднесуточную потребность в парацетамоле у пациентов с гонартрозом и метаболическим синдромом.

Материалы и методы

Дизайн исследования: проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Проанализировано 302 истории болезни пациентов с ГА, проходивших

лечение в КРБ № 25 им. В. А. Насоновой (Санкт-Петербург) в 2025 году. Отобрано 49 пациентов, соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: верифицированный ГА I–III рентгенологической стадии (критерии ACR, 1991) [18]; регулярная ассоциированная боль в целевом коленном суставе в течение 3 последних месяцев, болевой синдром по ВАШ в целевом суставе более 45 мм (по 100-мм ВАШ: боль в движении (при старте движения и ходьбе по кабинету), наличие метаболического синдрома (критерии IDF, 2005) [19]; возраст 44–74 года; ИМТ >25; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: ИМТ ≥ 35 ; декомпенсированная сопутствующая патология; онкологические заболевания; воспалительные артропатии; оперативные вмешательства на коленном суставе в анамнезе; прием системных глюкокортикоидов, внутрисуставные введения глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты в течение последних 3 месяцев, варикозная болезнь и тромбозы нижних конечностей.

Перед началом исследования установлен «отмывочный» период 1 месяц (отмена НПВП и SYSADOAs, допускался прием парацетамола в качестве терапии «спасения» по требованию до 2000 мг/сут).

Пациенты были рандомизированы на две группы с помощью метода конвертов:

Основная группа (n=20) получала медикаментозную терапию: хондроитин сульфат 1000 мг/сут + глюкозамина гидрохлорид 1000 мг/сут + парацетамол 500–1000 мг/сут по требованию + остеопатическую коррекцию (4 сеанса 1 раз в неделю).

Контрольная группа (n=29) получала только медикаментозное лечение (аналогичные дозы).

Группы были сопоставимы по возрасту, полу, стадии ГА и коморбидным состояниям (табл. 1, 2). В исследуемых группах преобладали женщины, средний возраст которых составлял 60 лет, со II стадией ГА по (Kellgren – Lawrence), из коморбидных состояний наиболее часто встречались гипертоническая болезнь и избыточная масса тела.

В основной группе осуществлялся следующий комплекс остеопатических техник (каждый сеанс, 40–50 мин):

Показатели ВАШ и WOMAC исходно и на 30-й день наблюдения в основной и контрольной группах (* – данные представлены как медиана – 25-й; 75-й процентиля)

Группа	ВАШ, 1-й день (мм)	ВАШ, 30-й день (мм)	p (внутри группы)*	WOMAC, 1-й день (баллы)	WOMAC, 30-й день (баллы)	p (внутри группы)*
Основная (n=20)	55 (43–64)	39 (31–52)	W=210, p<0,01	28,5 (17,7–45)	17 (11–27)	W=198, p<0,01
Контрольная (n=29)	58 (46–71)	38 (30–50)	W=435, p<0,01	31,5 (18,5–47,7)	21 (11,2–29,7)	W=406, p<0,01
p (между группами)	U=275, p>0,05	U=288, p>0,05		U=279, p>0,05	U=265, p>0,05	

Примечание: внутригрупповое сравнение – критерий Вилкоксона (W); межгрупповое – критерий Манна – Уитни (U).

1. *Артикуляционная техника на крестцово-подвздошном сочленении* – ритмичная пассивная мобилизация сустава в положении пациента на животе для восстановления физиологического объема движений.
2. *Артикуляционная техника на тазобедренном суставе* – в положении на боку, флексия/экстензия, абдукция/аддукция, ротации.
3. *Артикуляционная мобилизация коленного сустава* – пассивные движения в сагиттальной и фронтальной плоскостях, тракция и компрессия.
4. *Мягкотканная мобилизация поясничного отдела* – ритмичное надавливание на паравертебральные мышцы для снижения тонуса.
5. *Мышечно-энергетические техники (МЭТ)* – постизометрическая релаксация мышц, окружающих коленный сустав (четырёхглавая мышца бедра, подколенные сухожилия, икроножная мышца).
6. *Миофасциальный релиз* – удержание фасциальных натяжений до появления релаксации (фасции бедра, голени).

Методы исследования включали: оценку выраженности боли в целевом КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), 0–100 мм, качества жизни с использованием индекса WOMAC (суммарный балл, 0–96), среднесуточной дозы парацетамола (мг/сут), выраженность *соматических дисфункций* (только основная группа). Оценка проводилась исходно (1-й день) и на 30-й день.

Статистический анализ. Нормальность распределения количественных показателей проверена критерием Колмогорова – Смирнова. Во всех случаях распределение отличалось от нормального ($p < 0,05$), поэтому данные представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей [Q1; Q3]. Для сравнения количественных показателей внутри групп

использован критерий Вилкоксона, для межгруппового сравнения – критерий Манна – Уитни. Для сравнения категориальных переменных применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчет показателей выполнен с использованием SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Результаты исследования

В обеих группах к 30-му дню наблюдения зарегистрировано значимое снижение боли по ВАШ и индекса WOMAC (табл. 3). Значимых различий по этим показателям в сравниваемых группах пациентов с ГА к концу наблюдения установить не удалось ($p > 0,05$).

Важной явилась сравнительная оценка потребности в приеме парацетамола в исследуемых группах. К 30-му дню наблюдения в основной группе зафиксировано двукратное снижение среднесуточной дозы парацетамола (табл. 4). В контрольной группе доза осталась без изменений.

К 30-му дню наблюдения в основной группе на фоне ОК выраженность соматических дисфункций достоверно снизилась во всех исследуемых регионах (табл. 5).

Обсуждение

Результаты проведенного нами пилотного исследования позволили установить, что анальгетический эффект ОК, применяемой в комплексном лечении пациентов с ГА и МС, сопоставим с эффектом стандартной медикаментозной терапии (хондроитина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, парацетамол), что подтверждается отсутствием статистически значимых различий в динамике ВАШ и WOMAC между группами через 30 дней наблюдения. Однако при этом зафиксировано двукратное снижение потребности в парацетамоле (с 1000 до 500 мг/сут) при сохранении сопоставимого анальгетического эффекта. Различия в механизмах действия ОК и парацетамола позволяют достичь аддитивного эффекта: ОК уменьшает ноцицептивную периферическую импульсацию, а парацетамол преимущественно ингибирует циклооксигеназу (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) в центральной нервной системе, блокируя синтез простагландинов в головном мозге и спинном мозге, что обуславливает его центральное анальгетическое и антипиретическое действие при минимальном периферическом противовоспалительном эффекте. Это объясняет возможность снижения дозы парацетамола на фоне ОК у пациентов

Таблица 4
Динамика среднесуточной дозы парацетамола (мг/сут) в исследуемых группах (* – данные представлены как медиана – 25-й; 75-й процентиля)

Группа	1-й день (мг/сут)	30-й день (мг/сут)	p (внутри группы)*
Основная (n=20)	1000 (1000–1500)	500 (500–1000)	W=190, p<0,01
Контрольная (n=29)	1000 (1000–1500)	1000 (1000–1500)	W=203, p>0,05
p (между группами)	U=286, p>0,05	U=142, p<0,01	

Примечание: внутригрупповое сравнение – критерий Вилкоксона (W); межгрупповое – критерий Манна – Уитни (U).

Таблица 5
Выраженность соматических дисфункций исходно и к 30-му дню наблюдения у пациентов основной группы (баллы, данные представлены как медиана – 25-й; 75-й процентиля)

Регион	1-й день	30-й день	p (критерий Вилкоксона)
Поясничный	2,0 (1,8–2,3)	1,5 (1,3–1,7)	W=205, p<0,01
Тазовый (крестцово-подвздошные сочленения)	2,1 (1,9–2,4)	1,4 (1,1–1,6)	W=210, p<0,01
Нижние конечности	2,0 (1,7–2,2)	1,5 (1,2–1,7)	W=195, p<0,01

с ГА при сохранении клинического эффекта. Полученные нами данные согласуются с результатами Lunghi и соавт. (2020), которые показали, что ОК уменьшает выраженность соматических дисфункций и снижает боль при ГА [17]. В работе Licciardone и соавт. (2018) по ОК при ГА отмечалось снижение потребности в НПВП, но не в парацетамол [20]. Однако в отличие от предыдущих работ, в которых контрольные группы получали плацебо или отсутствие лечения, в нашем исследовании контрольная группа получала активную фармакотерапию (хондроитин + глюкозамин + парацетамол), что объясняет отсутствие межгрупповых различий по ВАШ и WOMAC. В метаанализе Pozzi и соавт. (2020), включившем 12 РКИ (n=1024), показано, что мануальная терапия (включая остеопатическую) при гонартрозе обеспечивает умеренное снижение боли (SMD -0,48) и улучшение функции (SMD -0,41) по сравнению с отсутствием лечения или фиктивной терапией [21]. Однако в исследованиях, где контрольная группа получала активное лечение (например, ЛФК или фармакотерапию), межгрупповые различия были незначимыми или отсутствовали, что согласуется с нашими данными. В проведенном нами исследовании впервые показано, что ОК при ГА позволяет снизить потребность именно в парацетамол, что особенно важно для пациентов с МС, у которых НПВП часто противопоказаны. Клиническая значимость полученного результата обусловлена снижением потребности в анальгетической терапии у пациентов с высоким риском лекарственных осложнений. Хорошо известно, что пациенты с МС часто имеют неалкогольную жировую болезнь печени (стеатоз, стеатогепатит), на фоне которой даже терапевтические дозы парацетамол могут вызывать острое повреждение печени. Кроме того, артериальная гипертензия и сахарный диабет повышают риск формирования хронической болезни почек, а применение НПВП и парацетамол в высоких дозах (более 2000 мг/сут) ассоциировано со снижением скорости клубочковой фильтрации [22]. Следовательно, возможность снизить дозу парацетамол при сохранении сопоставимого уровня анальгетического эффекта является серьезным клиническим преимуществом ОК в комплексной терапии ГА у пациентов с МС.

Наше исследование имеет определенные ограничения: малая выборка, что определяет пилотный характер исследования, короткий период наблюдения (30 дней), открытый дизайн, отсутствие «мнимого воздействия» остеопатии.

Для подтверждения полученных результатов нами планируется дальнейшее продолжение рандомизированного исследования с увеличенной выборкой пациентов, длительным периодом наблюдения и использованием «мнимого» ОК для контроля эффекта плацебо.

Список литературы / References

1. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Беляева И.Б. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: Е-нота, 2021. 696 с. Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Belyaeva I.B. Clinical Rheumatology: A Guide for Physicians / edited by V.I. Mazurov. 3rd ed., revised and expanded. Moscow: E-nota, 2021. 696 p. (In Russ.).
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789–1858.
3. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019; 393 (10182): 1745–1759.
4. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; 8 (12): 729–737.
5. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 156: 107848.
6. Yusuf E, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761–765.
7. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013; 80 (6): 568–573.
8. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017; 29 (2): 214–222.
9. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49 (3): 337–350.
10. Banuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27 (11): 1578–1589.
11. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol*. 2020; 180: 114147.
12. Roberts E, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75 (3): 552–559.
13. Chandrasekaran A, et al. The association of paracetamol use with all-cause and cause-specific mortality in patients with osteoarthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2023; 62 (11): 267–275.
14. Мохов Д.Е., Трегубова Е.С., Потехина Ю.П. Остеопатия и ее восстановительный потенциал. СПб.: Невский ракурс; 2020. 200 с. Mokhov D.E., Tregubova E.S., Potekhina Yu.P. Osteopathy and Its Restorative Potential. St. Petersburg: Nevsky Rakurs; 2020. 200 p. (In Russ.).
15. Беляев А.Ф. Соматическая дисфункция. Клинические рекомендации 2023. Российский остеопатический журнал. 2023; 2 (61): 8–90. Belyaev A.F. Somatic Dysfunction. *Clinical Guidelines 2023. Russian Osteopathic Journal*. 2023; 2 (61): 8–90. (In Russ.).
16. Licciardone JC, et al. Osteopathic manual treatment in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2020; 20 (8): 1195–1206.
17. Lunghi C, et al. Osteopathic manipulative treatment and the management of somatic dysfunctions in patients with knee osteoarthritis: a retrospective study. *J Bodyw Mov Ther*. 2020; 24: 148–155.
18. Allman R., Asch E., Bloch D., et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / *Arthritis and Rheumatism*. 1991; 34 (5): 505–514.
19. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J., et al. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / *The Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059–1062.
20. Licciardone JC, et al. Osteopathic manual treatment for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *J Am Osteopath Assoc*. 2018; 118 (8): e1–e12.
21. Pozzi F, et al. Manual therapy for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2020; 50 (11): 612–625. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
22. Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Trofimov E.A., Itskovich I.E., Burulev A.L. Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D3 and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint. *Terapevicheskii Arkhiv*. 2023; 95 (12): 1141–1150. DOI: 10.26442/00403660.2023.12.202540

Статья поступила / Received 25.04.2026

Получена после рецензирования / Revised 28.04.2026

Принята в печать / Accepted 29.04.2026

Сведения об авторах

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда. SPIN-код: 3136-9062. AuthorID: 273222. ORCID: 0000-0001-5261-6614

Мохов Алексей Дмитриевич, ассистент кафедры остеопатии с курсом функциональной и интегративной медицины. SPIN-код: 2154–171. AuthorID: 1203914. ORCID: 0009-0005-7316-1301

Жугрова Елена Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда. SPIN-код: 5504–3159. AuthorID: 1028088. ORCID: 0000-0002-8622-5205

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор для переписки: Беляева Ирина Борисовна. E-mail: belib@mail.ru

Для цитирования: Беляева И.Б., Мохов А.Д., Жугрова Е.С. Оценка клинического течения гонартроза у пациентов с метаболическим синдромом на фоне комплексного лечения с применением остеопатической коррекции соматических дисфункций. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-34-37>

About authors

Belyayeva Irina B., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Therapy, Rheumatology, Expertise of Temporary Disability and Quality of Medical Care with a Course in Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald. SPIN-code: 3136-9062. AuthorID: 273222. ORCID: 0000-0001-5261-6614

Mokhov Aleksey D., assistant at Dept of Osteopathy with a Course in Functional and Integrative Medicine. SPIN-code: 2154–171. AuthorID: 1203914. ORCID: 0009-0005-7316-1301

Zhugrova Elena S., PhD Med Sc, associate professor at Dept of Therapy, Rheumatology, Expertise of Temporary Disability and Quality of Medical Care with a Course in Hematology and Transfusiology named after E.E. Eichwald. SPIN-code: 5504–3159. AuthorID: 1028088. ORCID: 0000-0002-8622-5205

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Belyayeva Irina B. E-mail: belib@mail.ru

For citation: Belyayeva I.B., Mokhov A.D., Zhugrova E.S. Evaluation of the clinical course of gonarthrosis in patients with metabolic syndrome during complex treatment using osteopathic correction of somatic dysfunctions. *Medical alphabet*. 2026; (12): 34–37. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-34-37>

Цитокиновые кластеры при ревматоидном артрите: патогенетические параллели

А. А. Баранов, Н. А. Лапкина, Л. Б. Шубин, И. М. Воронцова, П. А. Чижов, О. В. Лебедев, Т. А. Буйдина, Е. В. Никитина, И. А. Горехов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

В патогенезе ревматоидного артрита (РА) важную роль играет дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Серопозитивность по IgM ревматоидному фактору (РФ) и/или антителам к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) формирует субтипы болезни.

Цель исследования. Провести кластерный анализ профиля про- и противовоспалительных цитокинов, обнаруженных в сыворотке крови больных РА с различной стадией заболевания в сравнении со здоровыми лицами, наличием у пациентов IgM РФ и АЦЦП.

Материалы и методы. Обследовано 154 больных РА (41 мужчина и 113 женщин среднего возраста 56,0 [50,0; 64,0] лет, длительностью заболевания 9,4 [3,0; 13,0] года), серопозитивных 129 (83,8%) по IgM РФ и/или 106 (68,8%) АЦЦП с умеренной или высокой (DAS28-СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00]) активностью заболевания. Определяли в сыворотке крови концентрацию интерлейкинов (ИЛ), фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерферона-γ (ИНФ-γ) и растворимого CD40 лиганда (sCD40L) мультиплексной технологией. Проведена иерархическая кластеризация цитокинов у 20 здоровых и больных РА с использованием метода Уорда (Ward's method). При РА проводили сравнение между серонегативными и серопозитивными по IgM РФ/АЦЦП группами.

Результаты. У здоровых лиц цитокиновая сеть демонстрировала физиологичный тип организации, цитокины группируются в компактные, хорошо очерченные модули с минимальным количеством перекрестных связей между отдельными компонентами, отсутствовало доминирующее провоспалительное ядро из цитокинов, отмечалась их сбалансированность. ИЛ-4 и ИЛ-10 формировали неотъемлемую и стабильную часть регуляторной компоненты. При РА цитокиновая сеть претерпевала кардинальную реорганизацию, обусловленную системным воспалением. Архитектура сети становилась значительно более сложной и фрагментированной, с формированием 4 модулей, обладающих высокой устойчивостью. Первый из них был образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй включал цитокины оси ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, в третий входили ИЛ-6 и ИНФ-γ, а в четвертый – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L. При анализе диаграммы гиперпродукции цитокинов выделен кластер ИЛ-33. У пациентов серонегативных по IgM РФ формируются 4 модуля. Первый образован ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β и ИНФ-γ, третий включает ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10, в четвертый входят ФНО-α, ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. При серопозитивном по IgM РФ варианте РА архитектура сети становилась значительно более сложной и фрагментированной. Выделялось большее количество модулей. Первый был сформирован ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β, ИЛ-25, ИЛ-17А. При этом был ФНО-α встроен в каждый из них. Третий модуль включал ИНФ-γ и ИЛ-6, а четвертый – ИЛ-31 и sCD40L, пятый был представлен ИЛ-33 и ИЛ-4. ИЛ-10 в большей мере приближен к первым двум. В группах больных с или без АЦЦП архитектура компонентов была подобной как для серонегативного и серопозитивного по IgM РФ варианта болезни с минимальными различиями. Наиболее выраженные и четкие отличия между сравниваемыми группами были получены при анализе групп пациентов с наличием или без такового IgM РФ и/или АЦЦП.

Выводы. Результаты кластерного анализа демонстрируют существенные отличия архитектоники сети цитокинов при РА в сравнении с контрольной группой с выделением самостоятельного кластера ИЛ-33. Различия также наблюдаются между серонегативным и серопозитивным субтипами болезни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, кластеры, цитокины, ревматоидный фактор, АЦЦП.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Cytokine clusters in rheumatoid arthritis: pathogenetic parallels

A. A. Baranov, N. A. Lapkina, L. B. Shubin, I. M. Vorontsova, P. A. Chizhov, O. V. Lebedev, T. A. Buydina, E. V. Nikitina, I. A. Gorohov

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

SUMMARY

An imbalance in the production of pro- and anti-inflammatory cytokines plays a significant role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). Seropositivity for IgM rheumatoid factor (RF) and/or antibodies to cyclic citrullinated peptides (ACCP) determines disease subtypes.

The aim of the study. To conduct a cluster analysis of the profile of pro- and anti-inflammatory cytokines detected in the blood serum of RA patients with an advanced stage of the disease in comparison with healthy individuals, the presence of IgM RF and ACCP in patients.

Materials and methods. The study included 154 RA patients (41 men and 113 women of middle age 56.0 [50.0; 64.0] years), disease duration 9.4 [3.0; 13.0] years, seropositive 129 (83.8%) for IgM RF and/or 106 (68.8%) ACCP with moderate or high (DAS28-ESR – 5.40 [4.65; 6.00]) disease activity. Serum concentrations of interleukins (IL), tumor necrosis factor α (TNF-α), interferon-γ (INF-γ) and soluble CD40 ligand (sCD40L) were determined using multiplex technology. Hierarchical clustering of cytokines was performed in 20 healthy individuals and RA patients using Ward's method. In RA, a comparison was made between seronegative and seropositive groups for IgM RF/ACCP.

Results. In healthy individuals, the cytokine network exhibited a physiological organization. Cytokines were grouped into compact, well-defined modules with minimal cross-links between individual components. A dominant proinflammatory core of cytokines was absent, and a balanced cytokine network was observed. IL-4 and IL-10 formed an integral and stable part of the regulatory component. In RA, the cytokine network underwent a dramatic reorganization caused by systemic inflammation. The network architecture became significantly more complex and fragmented, with the formation of four highly stable modules. The first was composed of IL-1β and TNF-α; the second included the cytokines of the IL-17A, IL-17F, and IL-23 axis; the third included IL-6 and INF-γ; and the fourth included IL-4, IL-10, IL-31, IL-33, and sCD40L. Analysis of the cytokine hyperproduction diagram revealed the IL-33 cluster. In patients seronegative for IgM RF, four modules are formed. The first is formed by IL-17A, IL-23, IL-25, and IL-17F; the second by IL-1β and INF-γ; the third includes IL-33, IL-6, and IL-10; and the fourth includes TNF-α, IL-31, sCD40L, and IL-4. In the IgM RF-seropositive variant of RA, the network architecture became significantly more complex and fragmented. A greater number of modules were identified. The first was formed by IL-23 and IL-17F; the second by IL-1β, IL-25, and IL-17A. TNF-α was embedded in each of them. The third module included INF-γ and IL-6, the fourth – IL-31 and sCD40L, the fifth – IL-33 and IL-4. IL-10 is more similar to the first two. In the patient groups with and without ACCP, the component architecture was similar for both the seronegative and IgM RF-seropositive variants of the disease, with minimal differences. The most pronounced and clear differences between the compared groups were obtained when analyzing the patient groups with and without IgM RF and/or ACCP.

Conclusions. The results of cluster analysis demonstrate significant differences in the cytokine network architecture in RA compared to the control group, with the identification of a distinct IL-33 cluster. Differences are also observed between seronegative and seropositive subtypes of the disease.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, clusters, cytokines, rheumatoid factor, ACCP

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Введение

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]. Вовлечение в патогенез заболевания и активация различных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, дендритных клеток, макрофагов, нейтрофилов и других клеток сопровождаются выработкой большого количества цитокинов, классических для РА аутоантител – ревматоидного фактора (РФ) и антител к циклическим цитруллинированным пептидам (АЦЦП) [2, 3]. В результате этих процессов происходит индукция воспаления с деструкцией хряща и костной ткани.

Клинические проявления РА могут иметь в своей основе различные патогенетические механизмы и рассматриваться как гетерогенные эндотипы заболевания [2, 4]. На основании выявления IgM РФ и АЦЦП в сыворотке крови общепринято подразделение РА на два субтипа – серопозитивный и серонегативный [5], которые имеют определенные различия в продукции цитокинов как на ранней, так и на развернутой стадии болезни [6–8].

Полагают, что при РА формируются сети из цитокинов и хемокинов, обладающих анти- и провоспалительными свойствами, доминирование последних на различных стадиях болезни приводит к персистенции системного воспаления, прогрессированию болезни и развитию коморбидной патологии [9, 10]. РФ и АЦЦП, наряду с важным классификационным и диагностическим значением [11], могут способствовать иммуновоспалительным процессам при РА. Выделение клинико-иммунологических субтипов заболевания, основанное на оценке различий или общности в путях патогенеза, имеет важное значение для совершенствования персонализированной терапии РА [12].

Кластерный иерархический анализ, достаточно широко используемый в медицине, позволяет группировать объекты на основе их схожести. Так, по данным кластерного анализа было установлено, что, несмотря на современные методы лечения РА и в целом благоприятные исходы и низкие затраты на лечение, значительная группа пациентов, являясь инвалидами, продолжают испытывать слабость и боль в суставах. Однако эти симптомы не были обусловлены активностью заболевания, а самые высокие затраты на здравоохранение связаны с высокой активностью РА или сопутствующими заболеваниями [13]. Исследования с применением кластерного анализа и искусственного интеллекта выявили гетерогенность РА в плане ответа на терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (тс-БПВП) [14].

С применением подходов кластерного анализа были изучены иммунные ответы на вакцину против SARS-CoV-2 в когорте пациентов с РА и определены факторы, влияющие на них [15].

Ранее нами были установлены положительные и отрицательные корреляции между концентрациями и высокими значениями цитокинов, взаимосвязи между их продукцией, наличием аутоантител и активностью РА [16, 17]. Настоящая работа является продолжением научных исследований по данной проблеме.

Цель исследования – провести кластерный анализ профиля про- и противовоспалительных цитокинов, обнаруженных в сыворотке крови больных РА с развернутой стадией заболевания в сравнении со здоровыми лицами, наличием у пациентов IgM РФ и АЦЦП.

Материалы и методы

Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 29.01.2015 и протокол № 44 от 13.04.2021). Все больные перед началом исследования подписывали информированное согласие для прохождения обследования. Набор пациентов проводился в период с февраля 2015 по май 2018 г.

Было обследовано 154 больных с достоверным диагнозом РА по критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism, 2010 г.) [11] и развернутой стадией заболевания (табл.). Большинство (73,4%) пациентов были женщины среднего возраста (56,0 [50,0; 64,0] лет) с длительным течением заболевания (9,4 [3,0; 13,0] года), умеренной или высокой активностью РА (DAS 28 СОЭ – 5,40 [4,65; 6,00]). 83,8% пациентов были серопозитивные по IgM РФ и 68,8% – по АЦЦП. В 59,1% случаев имело место одновременное наличие в сыворотке крови обоих аутоантител, у 24,7% пациентов обнаружен только РФ, а у 9,4% – только АЦЦП.

144 (93,5%) пациента находились на терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), 44 (28,6%) – в сочетании с глюкокортикоидами в дозе до 10 мг/сут в пересчете на преднизолон.

IgM РФ в сыворотке крови исследовали иммунотурбидиметрическим методом, количественное определение АЦЦП проводили методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов (ОМНИКС, Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию 13 цитокинов – интерлейкина (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), интерферона- γ (ИНФ- γ) и растворимой молекулы CD 40-лиганда (sCD 40L) мультиплексной

Таблица
Клиническая характеристика больных РА (n=154).
Ме (25-й; 75-й перцентили)

Признак	Значение
Пол, м/ж, n (%)	41 (26,6)/113 (73,4)
Возраст (годы)	56,0 (50,0; 64,0)
Длительность заболевания (годы)	9,4 (3,0; 13,0)
Рентгенологическая стадия (I/II/III/IV / II/III/IV), n (%)	32 (20,8)/53 (34,4)/57 (37,0)/12 (7,8)
ФК, I /II/III/IV, n (%)	34 (22,1)/108 (70,1)/12 (7,8)/0
DAS28-СОЭ (баллы)	5,40 (4,65; 6,00)
СОЭ (мм/ч)	27,0 (18,0; 40,0)
СРБ (мг/л)	10,25 (6,0; 18,5)
IgM РФ (МЕ/мл)	107,0 (77,5; 741,0)
IgM РФ-позитивные, n (%)	129 (83,8)
АЦЦП (Ед/мл)	33,9 (15,38; 128,49)
АЦЦП-позитивные, n (%)	106 (68,8)
Терапия	
Метотрексат, n (%)	129 (83,8)
Лефлуномид, n (%)	13 (8,4)
Сульфасалазин, n (%)	2 (1,3)
Прием глюкокортикоидов, n (%)	44 (28,6)

Примечание. ФК – функциональный класс; DAS-28 – Disease Activity Score-28; CDAI – Clinical Disease Activity Index; SDAI – Simple Disease Activity Index; HAQ – Health Assessment Questionnaire-Disability Index; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; РФ – ревматоидный фактор; АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

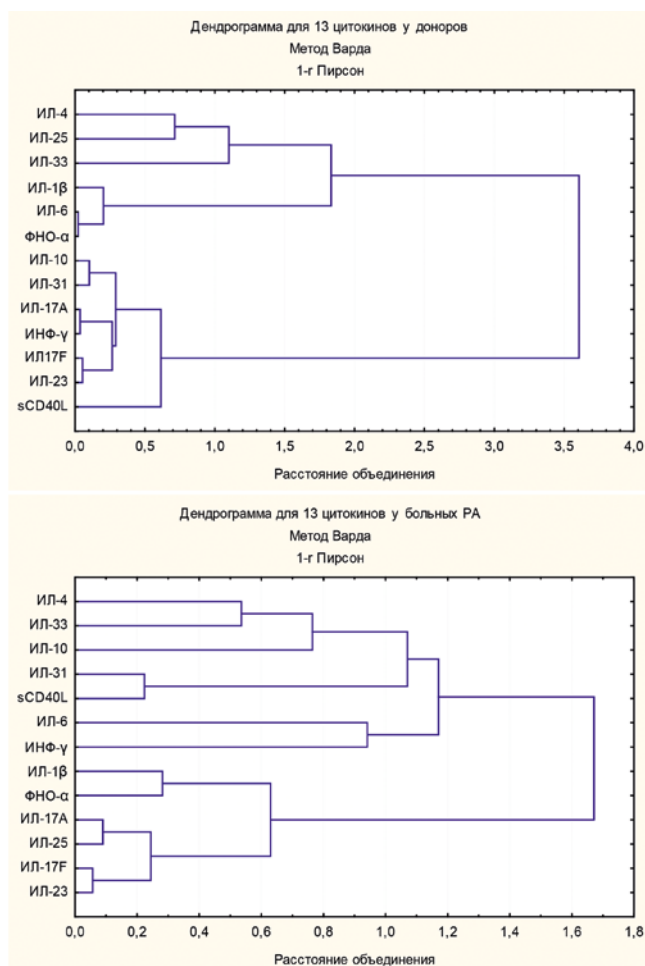


Рисунок 1. Дендрограммы кластерного иерархического анализа значений цитокинов у доноров и больных РА

технологией с использованием реагентов производства Bio-Rad (США) на анализаторе Bio-Plex™ 200 System (Bio-Rad, США) в лаборатории НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ России. В качестве верхней границы нормы были приняты значения, соответствующие (M+3σ) концентрации каждого отдельного цитокина при исследовании сывороток от 20 здоровых доноров.

Была проведена иерархическая кластеризация с использованием метода Уорда (Ward's method) в пакете программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Ввиду того что не было предсказания относительно количества кластеров, все параметры являлись непрерывными переменными, и этот метод минимизировал дисперсию внутри каждого кластера. В качестве переменных кластеризации использовались данные исследования цитокинов в сыворотке 20 здоровых доноров и больных РА, у последних проводили сравнение между серонегативными и серопозитивными по IgM РФ/АЦЦП группами. Полученные дендрограммы оценивали визуально.

Результаты

При визуальном анализе дендрограмм организации цитокиновой сети у здоровых доноров и больных РА можно отметить существенные различия (рис. 1).

У здоровых лиц цитокиновая сеть демонстрирует физиологичный тип организации, характеризующийся определенными особенностями. Цитокины группируются в компактные, хорошо очерченные модули с минимальным количеством перекрестных связей между отдельными компонентами. Отсутствует доминирующее провоспалительное ядро из цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α, ИНФ-γ, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-17F, ИЛ-23, ИЛ-31, ИЛ-33), определяющее всю сетевую архитектуру, что отражает сбалансированное состояние иммунной системы. Противовоспалительные цитокины, в частности ИЛ-4 и ИЛ-10, формируют неотъемлемую и стабильную часть регуляторной компоненты.

При РА цитокиновая сеть претерпевает кардинальную реорганизацию, по-видимому, обусловленную системным воспалением. Архитектура сети становится значительно более сложной и фрагментированной, при этом формируются как минимум 4 модуля, обладающих высокой устойчивостью. Первый из них образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй организуется вокруг оси ИЛ-17А, ИЛ-17F и ИЛ-23, третий включает ИЛ-6 и ИНФ-γ, а в четвертый входят ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L.

Методологический подход, основанный на анализе гиперпродукции цитокинов, демонстрирует повышенную чувствительность к выявлению патогенетически значимых экстремальных фенотипов. При анализе диаграммы гиперпродукции отделение кластера ИЛ-33 приобретает более явную визуальную и статистическую манифестацию (рис. 2).

Кластерный анализ цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия аутоантител представлен на рисунках 3, 4 и 5. У пациентов серонегативных по IgM РФ формируются 4 модуля. Первый образован ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-25 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β и ИНФ-γ, третий включает ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10, в четвертый входят ФНО-α,

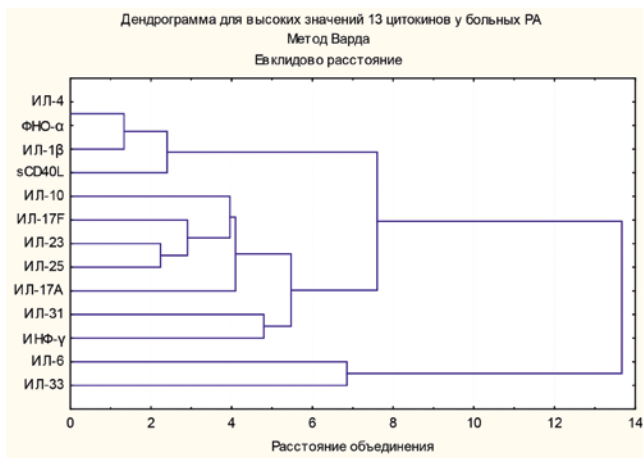


Рисунок 2. Дендрограмма кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА

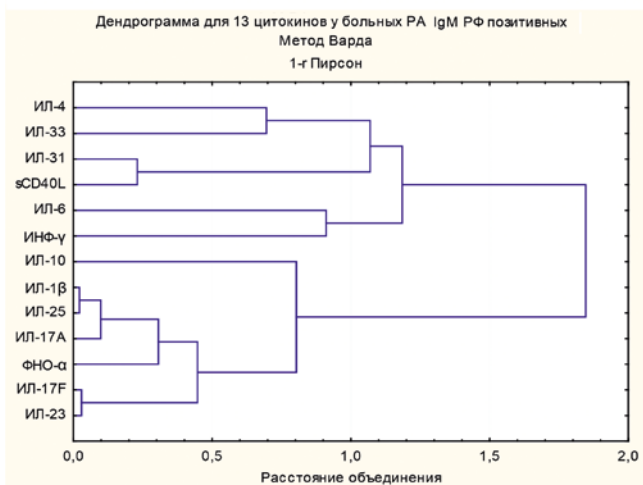
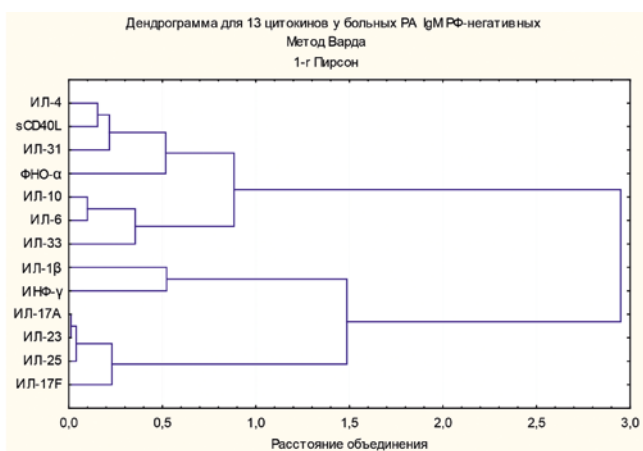


Рисунок 3. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия IgM RF

ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. При этом только в первых двух из них цитокины обладают именно провоспалительным потенциалом, имеют минимальное количество перекрестных связей между отдельными компонентами. В 3-й и 4-й входят про- и противовоспалительные цитокины.

При серопозитивном по IgM RF варианте РА архитектура сети становится значительно более сложной и фрагментированной. Можно выделить большее количество модулей. Первый сформирован ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1β,

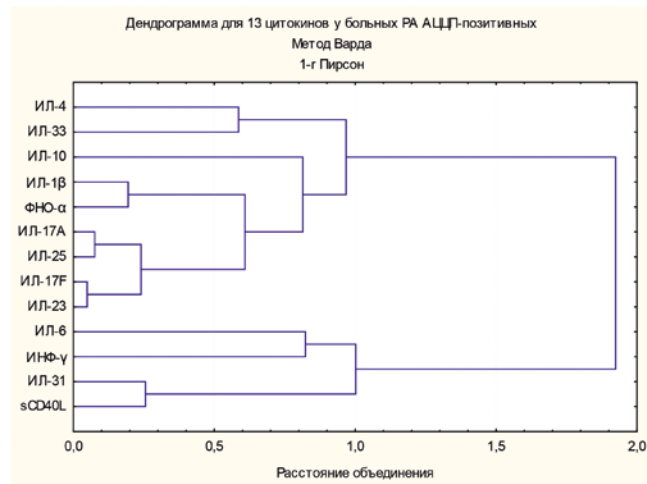
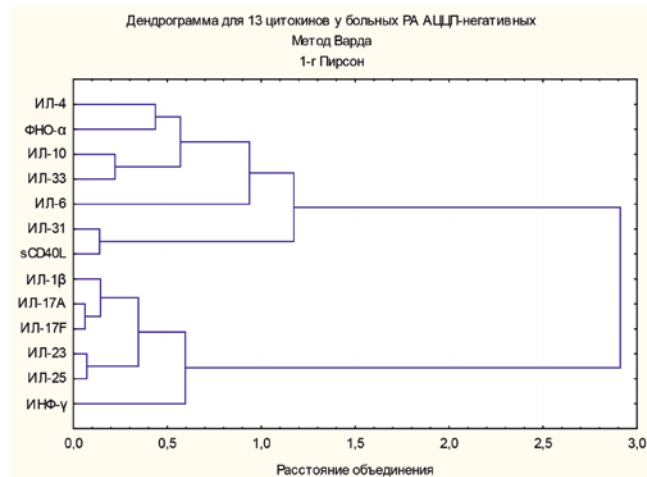


Рисунок 4. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия АЦЦП

ИЛ-25, ИЛ-17A. При этом ФНО-α встроен в каждый из них. Третий модуль включает ИНФ-γ и ИЛ-6, четвертый – ИЛ-31 и sCD40L, пятый – ИЛ-33 и ИЛ-4, а ИЛ-10 в большей мере приближен к первым двум.

Результаты кластерного анализа цитокинов в группах больных с или без АЦЦП демонстрируют архитектуру компонентов, подобную установленной для серонегативного и серопозитивного по IgM RF варианта болезни с минимальными различиями. При этом наиболее выраженные и четкие отличия между сравниваемыми группами были получены при анализе когорты пациентов без IgM RF и/или АЦЦП с группой лиц, в сыворотке которых были обнаружены оба аутоантитела (рис. 5).

Обсуждение

Известно, что при РА наблюдается повышенная выработка цитокинов с существенным смещением их концентрации в плазме и синовиальной жидкости в сторону провоспалительных молекул. Происходит формирование цитокиновых сетей [9], но процессы, которые лежат в основе дисбаланса между анти- и провоспалительными цитокинами до конца неясны. Метод кластерного иерархического анализа группирует объекты, в нашем случае цитокины, на основе их схожести. Он позволяет выявлять скрытые структуры и закономерности в данных, когда заранее неизвестно, на какие группы их нужно разбить.

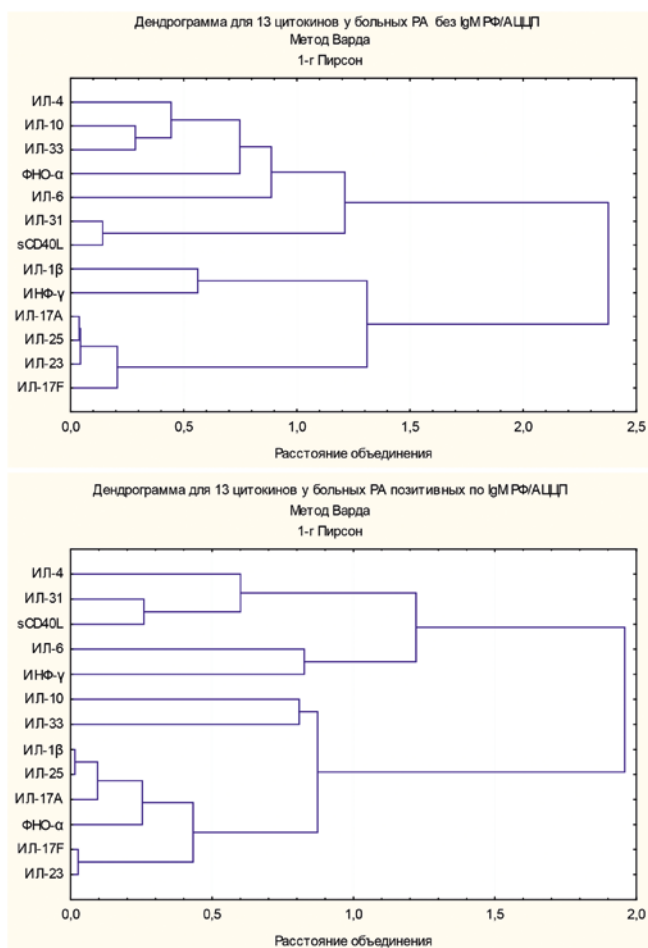


Рисунок 5. Дендрограммы кластерного иерархического анализа высоких значений цитокинов у больных РА в зависимости от наличия или отсутствия АЦЦП

Проведенное исследование показало существенные различия во внутренних взаимосвязях цитокинов в физиологических условиях (здоровый контроль) и при иммуновоспалительном процессе (больные РА). По нашим данным, архитектура сети при РА, в отличие от контроля, становится значительно более сложной и фрагментированной, с формированием 4 модулей. Первый из них образован ИЛ-1β и ФНО-α, второй организуется вокруг оси ИЛ-17A, ИЛ-17F и ИЛ-23, третий включает ИЛ-6 и ИНФ-γ, а четвертый – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-31, ИЛ-33 и sCD40L.

Известно, что первые три модуля имеют отчетливый провоспалительный потенциал [2, 9]. Так, ИЛ-1β и ФНО-α представляют важное звено патогенеза РА, активация оси ИЛ-17/ИЛ-23 отражает участие Th-17 клеток в развитии болезни, а ИНФ-γ и особенно ИЛ-6 являются ключевыми звеньями иммунопатогенеза болезни. При этом модули примыкают друг к другу, по-видимому, взаимодействуют функционально, дополнительно усиливая иерархическую организацию воспалительной сети при прогрессировании заболевания.

Четвертый модуль представлен как провоспалительным цитокином ИЛ-31, так и молекулами с анти- и провоспалительной (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33) и костимулирующей (sCD40L) активностью. При этом противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10 составляют регуляторный подмодуль, занимающий периферическое положение в сети, который

пытается противодействовать развивающемуся воспалению, однако его противовоспалительная эффективность при РА часто остается недостаточной. К ним примыкает и ИЛ-33.

Методологический подход, основанный на анализе гиперпродукции цитокинов, позволил выделить дополнительный кластер для ИЛ-33. Он демонстрирует отчетливую независимость от классического провоспалительного ядра при РА. ИЛ-33 обладает специфическими входами регуляции и патогенетическим значением, что обусловлено его уникальным механизмом действия [18]. Высокая частота его гиперпродукции в сочетании с нелинейными и переменными связями этого цитокина с другими анти- и противовоспалительными медиаторами [17] позволяет рассматривать ИЛ-33 не в качестве одного из элементов общего воспалительного ответа, а в роли самостоятельного узла сети.

ИЛ-33, член семейства ИЛ-1, входит в группу молекул аларминов, которые предупреждают клетки иммунной системы о наличии опасности в организме и инициируют воспалительные реакции [19]. По данным метаанализа, при РА повышение его концентрации в сыворотке крови или синовиальной жидкости связано с увеличением риска развития заболевания (ОР: 95 % ДИ; 1,29 [1,15–1,44]) и может рассматриваться как биомаркер прогнозирования риска развития болезни и оценки эффективности терапии [20]. Выявлена положительная петля обратной связи, включающая ИЛ-33, нейтрофилы и фибробластоподобные синовиальные клетки. Под воздействием ИЛ-33 происходит активация нейтрофилов и образование внеклеточных нейтрофильных ловушек, которые, в свою очередь, через Toll-подобный рецептор 9 стимулируют фибробласты синовиальной оболочки к секреции ИЛ-33 и хемокина CXCL8. Последний способствует привлечению нейтрофилов в синовиальную оболочку и увеличению ими продукции внеклеточных нейтрофильных ловушек [21].

ИЛ-33 может реализовывать свое действие через дополнительные сигнальные пути, отличные от других цитокинов. Известно, что сигнальный путь JAK/STAT является основным внутриклеточным каскадом в ответ на воздействие ключевых провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО-α [22]. Полагают, что ИЛ-33 и его рецептор ST2 играют центральную роль в иммунной дисрегуляции синовиальной микросреды у пациентов с РА, способствуя, через путь MAPK/NF-κB, дифференцировке моноцитов в провоспалительный фенотип макрофагов [23]. Результаты проведенного анализа обосновывают и подтверждают выделение среди фенотипов/эндотипов РА [2] самостоятельного кластера ИЛ-33, связанного с воздействием факторов внешней среды, преимущественно инфекциями, играющего важную роль на всех стадиях болезни [24].

Традиционно в Российской Федерации обнаружение РФ или АЦЦП у больных РА рассматривается как важный компонент иммунного ответа организма и патогенеза заболевания. В связи с этим целью настоящей работы также явился кластерный анализ сети цитокинов у пациентов с РА в зависимости от наличия или отсутствия в сыворотке крови данных аутоантител. Получены данные о том, что в группе пациентов, серонегативных по IgM РФ и/или АЦЦП, отмечается формирование нескольких модулей, при этом два из них обладают

выраженным провоспалительным потенциалом. Первый сосредоточен вокруг оси ИЛ-17А/ИЛ-17F/ИЛ-23, а второй образован ИЛ-1 β и ИНФ- γ . ИЛ-33, ИЛ-6 и ИЛ-10 входят в следующий модуль, последний включает ФНО- α , ИЛ-31, sCD40L и ИЛ-4. Это существенно отличает архитектуру цитокиновой сети от серопозитивного по IgM РФ/АЦЦП варианта РА, при котором первый модуль представлен только ИЛ-23 и ИЛ-17F, второй – ИЛ-1 β , ИЛ-25 и ИЛ-17А, а ФНО- α встроен в каждый из них. ИЛ-10 в большей мере приближен к этим двум модулям. Отдельные модули, представлены ИНФ- γ и ИЛ-6, ИЛ-31 и sCD40L, а также ИЛ-33 и ИЛ-4.

В целом эти данные дополняют существующее положение о различных иммуновоспалительных механизмах при серонегативном и серопозитивном субтипах РА [8]. В клинических рекомендациях по ведению пациентов с РА, утвержденных Минздравом России в 2024 г. [1], высокие титры РФ и АЦЦП входят в факторы риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов) и/или недостаточной эффективности (сохранение умеренной/высокой активности в течение не менее 3 месяцев) и при отсутствии противопоказаний рассматриваются в качестве одного из показаний для назначения пациентам с РА терапии ГИБП или тсБПВП. В обновленных рекомендациях EULAR от 2025 г. [25] РФ и АЦЦП не считаются фактором риска неблагоприятного прогноза. В то же время наличие РФ и АЦЦП при РА имеет важное значение для оценки неблагоприятного прогноза в отношении достижения ремиссии на фоне терапии БПВП, ГИБП и тсБПВП [26].

Согласно общим принципам ведения больных РА, представленным в рекомендациях EULAR от 2025 г. [25], для решения проблем, связанных с гетерогенностью РА, пациентам на протяжении всей жизни необходим доступ к множеству препаратов с различными механизмами действия. При этом больным может потребоваться проведение нескольких последовательных курсов терапии. По нашему мнению, полученные нами данные о потенциальных различиях в архитектонике цитокинов при серонегативном и серопозитивном вариантах РА могут явиться дополнительными аргументами для персонализированного подбора терапии при каждом субтипе заболевания.

Это особенно важно в случаях развития неэффективности или нежелательных явлений на фоне длительного применения ингибиторов ФНО- α , ИЛ-6 и/или его рецепторов, тсБПВП, при планировании перевода с одного препарата на другой. Очевидно, что подход в отношении значимости наличия РФ и АЦЦП, изложенный в национальных рекомендациях, более оправдан для ведения больных РА в России. С другой стороны, наличие отдельных общих звеньев в цитокиновой структуре согласуется с практически равной клинической эффективностью данных лекарственных средств при РА [27].

Заключение

В целом результаты кластерного анализа демонстрируют существенные отличия архитектоники сети цитокинов при РА в сравнении с контрольной группой с выделением самостоятельного кластера ИЛ-33. Различия также наблюдаются между серонегативным и серопозитивным субтипами болезни.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит». Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации, рубрикатор клинических рекомендаций. Clinical recommendations «Rheumatoid arthritis». Website of the Ministry of Health of the Russian Federation, rubricator of clinical recommendations. (In Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3 [дата обращения: 11.03.2026].
2. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (4): 397–420. Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023; 61 (4): 397–420. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-397-420
3. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. MedComm. 2024; 5 (3): e509. DOI: 10.1002/mcco.2509
4. Cheng X, Meng X, Chen R, Song Z, Li S, Wei S, et al. The molecular subtypes of autoimmune diseases. Comput Struct Biotechnol J. 2024; 23: 1348–1363. DOI: 10.1016/j.csbj.2024.03.026
5. Smolen JS, Alefah D, Barton A, Burmester GR, Emery P, et al. Rheumatoid arthritis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4: 18001. DOI: 10.1038/nrdp.2018.1
6. Авдеева А.С., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Различное клиническое значение антител к цитрулинированным белкам при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология. 2022; 60 (2): 181–187. Avdeeva A.S., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. Different clinical relevance of anti-citrullinated proteins antibodies in RA patients. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2022; 60 (2): 181–187. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-181-187
7. Gravelle EM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis – Common origins, divergent mechanisms. N Engl J Med. 2023; 388 (6): 529–542. DOI: 10.1056/NEJMr2103726
8. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Дибров Д.А. Ревматоидный артрит как клинико-иммунологический синдром: фокус на серонегативный субтип заболевания. Научно-практическая ревматология. 2023; 61 (3): 276–291. Nasonov E.L., Avdeeva A.S., Dibrov D.A. Rheumatoid arthritis as a clinical and immunological syndrome: focus on the seronegative subtype of the disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2023; 61 (3): 276–291. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2023-276-291
9. Kondo N, Kurada T, Kobayashi D. Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Int J Mol Sci. 2021; 22 (20): 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922
10. Najm A, Ferguson LD, McInnes IB. Cytokine pathways driving diverse tissue pathologies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2025 Sep 9. DOI: 10.1002/art.43376
11. Alefah D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. 2010. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62 (9): 2569–81. DOI: 10.1002/art.27584
12. Дибров Д.А., Авдеева А.С., Диатропов М.Е., Рыбакова В.В., Насонов Е.Л. Связь цитокинового профиля и антител к посттрансляционным модификациям белков у пациентов с ревматоидным артритом (предварительные данные). Научно-практическая ревматология. 2024; 62 (2): 186–191. Dibrov D.A., Avdeeva A.S., Diatropov M.E., Rybakova V.V., Nasonov E.L. Relation of cytokine profile and antibody values to post-translational protein modifications in patients with rheumatoid arthritis (preliminary data). Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice. 2024; 62 (2): 186–191. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2024-186-191
13. Mars N, Kerola AM, Kauppi MJ, Pirinen M, Elonheimo O, Sokka-Isler T. Cluster analysis identifies unmet healthcare needs among patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2022; 51 (5): 355–362. DOI: 10.1080/03009742.2021.1944306
14. Kaiweil M, Burden AM, Boedecker J, Hügle T, Burkard T. Patient groups in Rheumatoid arthritis identified by deep learning respond differently to biologic or targeted synthetic DMARDs. PLoS Comput Biol. 2023; 19 (6): e1011073. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1011073
15. Sagawa F, Yamada H, Ayano M, Kimoto Y, Mitoma H, et al. Determination of the factors associated with antigen-specific CD4+ T-cell responses to BNT162b2 in patients with rheumatoid arthritis. RMD Open. 2024; 10 (1): e003693. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003693
16. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Колышко А.А., Абайтова Н.Е., Леонтьева Е.А. и соавт. Провоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: связь с активностью и субтипами заболевания. РМЖ. 2024; 6: 47–51. Lapkina N.A., Baranov A.A., Kolinko A.A., Abaytova N.E., Leontieva E.A., et al. Proinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: association with disease activity and subtypes. RMJ. 2024; 6: 47–51. (In Russ.).
17. Лапкина Н.А., Баранов А.А., Воронцова И.М., Конавалов К.М., Чижов П.А. и соавт. Основные про- и противовоспалительные цитокины при ревматоидном артрите: взаимосвязи и патогенетическое значение. Медицинский алфавит. 2024; (29): 68–74. Lapkina N.A., Baranov A.A., Vorontsova I.M., Konovalev K.M., Chizhov P.A., Lebedev O.V., Buydina T.A. The main pro- and antiinflammatory cytokines in rheumatoid arthritis: interrelationships and pathogenetic significance. Medical alphabet. 2024; (29): 68–74. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078563120242968-74
18. Ouyang T, Song L, Fang H, Tan J, Zheng Y, Yi J. Potential mechanistic roles of Interleukin-33 in rheumatoid arthritis. Int Immunopharmacol. 2023; 123: 110770. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110770
19. Danielli MG, Antonelli E, Piga MA, Claudi I, Palmeri D, et al. Alarmins in autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2022; 21 (9): 103142. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103142
20. Liu R, Wang F, Luo X, Yang F, Gao J, et al. The immunomodulatory of interleukin-33 in rheumatoid arthritis: A systematic review. Clin Immunol. 2024; 265: 110264. DOI: 10.1016/j.clim.2024.110264
21. Tang J, Xia J, Gao H, Jiang R, Xiao L, et al. IL33-induced neutrophil extracellular traps (NETs) mediate a positive feedback loop for synovial inflammation and NET amplification in rheumatoid arthritis. Exp Mol Med. 2024; 56 (12): 2602–2616. DOI: 10.1038/s12276-024-01351-7
22. Rahmati M, Kwesiga MP, Lou J, Tan AL, McDermott MF. Novel targeted therapies for rheumatoid arthritis based on intracellular signalling and immunometabolic changes: a narrative review. Front Biosci (Landmark Ed). 2024; 29 (1): 42. DOI: 10.31083/j.fb2901042
23. Liu R, Shen H, Wang W, Du W, Fu X, et al. IL-33 promotes rheumatoid arthritis progression by enhancing pro-inflammatory macrophage development in the synovial microenvironment. Clin Sci (Lond). 2026; 140 (3): 359–376. DOI: 10.1042/CS20258645
24. Fujimoto S, Niino H. Pathogenic Role of Cytokines in Rheumatoid Arthritis. J Clin Med. 2025; 14 (18): 6409. DOI: 10.3390/jcm14186409
25. Smolen JS, Edwards CJ, Konzett V, Laskov A, Alefah D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs: 2025 update. Ann Rheum Dis. 2026; S0003-4967 (26) 00075-0. DOI: 10.1016/j.ard.2026.01.023
26. Saue E, Barnabe C. The usual suspects: Established and emerging predictor variables for remission in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2026; 53 (2): 126–133. DOI: 10.3899/jrheum.2025-0476

27. Насонов Е.Л. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2025; 97 (5): 401–411.
Nasonov E.L. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025; 97 (5): 401–411. (In Russ). DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

Статья поступила / Received 25.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 27.04.2026
Принята в печать / Accepted 27.04.2026

Сведения об авторах

Баранов Андрей Анатольевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Лапкина Наталья Александровна, к.м.н., доц., кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Шубин Леонид Борисович, к.м.н., доцент, кафедры общественного здоровья и здравоохранения. ORCID: 0000-0003-4562-7731

Воронцова Инесса Михайловна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Чижов Петр Александрович, д.м.н., проф. кафедры факультетской терапии. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Лебедев Олег Владимирович, к.м.н., зав. базовой кафедрой в г. Костроме. ORCID: 0009-0007-1753-0752

Буйдина Татьяна Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0000-0003-2487-5760

Никитина Елена Владимировна, сотрудник кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии. ORCID: 0009-0001-4500-6399

Горохов Иван Алексеевич, ординатор кафедры травматологии и ортопедии. ORCID: 0009-0005-1043-806X

About authors

Baranov Andrey A., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0001-7847-1679

Lapkina Natalia A., PhD Med Sci, associate professor at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0003-2692-399X

Shubin Leonid B., PhD Med Sci, associate professor at Dept Public Health and Healthcare. ORCID: 0000-0003-4562-7731

Vorontsova Inessa M., PhD Med Sci, associate professor at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0002-8557-7372

Chizhov Petr A., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Faculty Therapy. ORCID: 0000-0001-7969-6538

Lebedev Oleg V., PhD Med Sci, head at Base Dept in Kostroma, deputy chief physician for Medical Part No 2. ORCID: 0009-0007-1753-0752

Buydina Tatyana A., PhD Med Sci, associate professor at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry. ORCID: 0000-0003-2487-5760

Nikitina Elena V., employee at Dept Outpatient Therapy, Clinical Laboratory Diagnostics and Medical Biochemistry Department. ORCID: 0009-0001-4500-6399

Gorohov Ivan A., resident at Dept of Traumatology and Orthopedics. ORCID: 0009-0005-1043-806X

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Ярославль, Россия

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

Для переписки: Баранов Андрей Анатольевич. E-mail: bara_aa@mail.ru

Corresponding author: Baranov Andrey A., E-mail: bara_aa@mail.ru

Для цитирования: Баранов А.А., Лапкина Н.А., Шубин Л.Б., Воронцова И.М., Чижов П.А., Лебедев О.В., Буйдина Т.А., Никитина Е.В., Горохов И.А. Цитокиновые кластеры при ревматоидном артрите: патогенетические параллели. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-38-44>

For citation: Baranov A. A., Lapkina N. A., Shubin L. B., Vorontsova I. M., Chizhov P. A., Lebedev O. V., Buydina T. A., Nikitina E. V., Gorohov I. A. Cytokine clusters in rheumatoid arthritis: pathogenetic parallels. *Medical alphabet*. 2026; (12): 38–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-38-44>



DOI: 10.33667/2078-5631-2026-12-44-48

Оценка возможности использования фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом

П. И. Кулакова¹, Г. В. Лукина^{1,2}, Е. А. Александрова¹, А. А. Новиков¹, М. А. Борисова¹

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить возможность использования определения уровня фекального кальпротектина для ранней диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В анализ включены 70 пациентов с достоверным диагнозом АС старше 18 лет: мужчин 52 (74,3%), женщин 18 (25,7%) возрастом 47,4±8,8 года с длительностью заболевания 19,6±7,9 года. Всем пациентам проведены анализы крови (в том числе СОЭ, СРБ, HLAB27 антиген), эзофагогастродуоденоскопия и колоноскопия, исследование уровня ФК с использованием метода латеральной иммунохроматографии экспресс-анализатором BIHLMANN Quantum Blue Calprotectin High Range assay с высокой чувствительностью 100 мкг/г кала и с диапазоном 100–1800 мкг/г кала.

Результаты. У всех пациентов отмечалась высокая активность заболевания: BASDAI 5,4±1,4, ASDAS СРБ 3,6±0,8. ВЗК диагностировано в 18 случаях (25,7%). У 77% пациентов с АС уровень ФК превышал 100 мкг/г, у 28% – более 1800 мкг/л. Уровень ФК составил более 1000 мкг/г у 63%. У пациентов с ВЗК уровень ФК был более 100 мкг/г кала, средний уровень ФК выше у пациентов с ВЗК (1141,3 мкг/г), чем без него (787 мкг/г). У всех пациентов с уровнем ФК менее 300 мкг/г кала активного ВЗК не было обнаружено. Уровни ФК коррелировали с СРБ ($r=0,366$) и СОЭ ($r=0,366$) ($p<0,001$). Позитивный HLAB27 антиген обнаружен у всех пациентов с ВЗК.

Заключение. У пациентов с АС и ВЗК отмечались более высокие уровни ФК, чем у пациентов без ВЗК. Нормальные значения ФК у пациентов с АС свидетельствуют об отсутствии воспаления в кишечнике. Также отмечалась связь повышения уровня ФК с активностью АС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, спондилоартриты, воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кальпротектин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the possibility of using fecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis

P. I. Kulakova¹, G. V. Lukina^{1,2}, E. A. Alexandrova¹, A. A. Novikov¹, M. A. Borisova¹

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health, Moscow, Russia

² V. A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

The aim. To evaluate the possibility of using fecal calprotectin levels for early diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with AS in real clinical practice.

Materials and methods. The analysis included 70 patients with a confirmed diagnosis of AS over the age of 18: 52 men (74.3%) and 18 women (25.7%), aged 47.4±8.8 years, with a disease duration of 19.6±7.9 years. All patients underwent blood tests (ESR, CRP, HLAB27 antigen levels), esophagogastroduodenoscopy and colonoscopy, quantitative analysis of the fecal calprotectin levels using the method of lateral immunochromatography with the BUHLMANN Quantum Blue rapid test (standart range: 100–1800 µg/g).

Results. All patients had high disease activity: BASDAI was 5.4±1.4, ASDAS CRP – 3.6±0.8. IBD was diagnosed in 18 cases (25.7%). In 77% of patients with AS, the FC level exceeded 100 µg/g, and in 28% it exceeded 1800 µg/g. The FC level was more than 1000 µg/g in 63%. In patients with IBD, the FC level was more than 100 µg/g, and the average FC level was higher in patients with IBD (1141.3 µg/g) than without IBD (787 µg/g). No active IBD was detected in all patients with FC levels less than 300 µg/g of feces. FC levels correlated with CRP ($r=0.366$) and ESR ($r=0.366$) ($p<0.001$). A positive HLAB27 antigen was found in all patients with IBD.

Conclusion. Patients with AS and IBD had higher FC levels than patients without IBD. Normal FC levels in patients with AS indicate the absence of intestinal inflammation. There was also a correlation between increased FC levels and the severity of AS. According to the study, measuring fecal calprotectin levels may be useful for detecting intestinal inflammation at an early stage.

KEYWORDS: ankylosing spondylitis, spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn disease, calprotectin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) (M45.0) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов (СпА), характеризующееся обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом их в анкилоз, с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов [1]. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают в себя язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). ЯК характеризуется поражением только толстого кишечника, а БК затрагивает все отделы желудочно-кишечного тракта [2].

Взаимосвязь СпА и ВЗК включает в себя общие механизмы иммунопатогенеза, одним из которых является дисрегуляция микробиома кишечника с миграцией активированных Т-клеток и макрофагов из кишечного эпителия в синовиальную ткань, которое, в свою очередь, стимулирует хроническое воспаление [3]. Примерно у каждого второго пациента с аксиальным спондилоартритом обнаруживается субклиническое (гистологически подтвержденное) воспаление кишечника, а у 5–10% субклиническое воспаление перерождается в болезнь Крона или язвенный колит [4]. По результатам исследований, микроскопическое воспаление кишечника присутствует у 35–41% пациентов с СпА, а эндоскопическое – у 20% [5, 6].

АС является одной из основных форм заболеваний из группы спондилоартритов, взаимосвязанных с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). По уже имеющимся данным, ВЗК диагностируются у 3,5–10% пациентов с АС [7]. По результатам нашего предыдущего исследования частота ВЗК у пациентов с АС составляла до 22,5% [8]. В свою очередь, заболеваемость АС составляет около 3% среди пациентов с ВЗК [9].

В основном для выявления воспаления в кишечнике проводится колоноскопия с биопсией, однако в настоящее время

измерение содержания белков в кале может являться альтернативой этим инвазивным методам. Белки кала, используемые в качестве биомаркеров при ВЗК, являются белками, входящими в состав цитоплазмы нейтрофильных гранулоцитов. Одним из этих белков является фекальный кальпротектин. Кальпротектин – это кальций- и цинк-связывающий белок активной фазы, который составляет 60% белка, содержащегося в цитозоле нейтрофилов и высвобождающийся при воспалении. Определение кальпротектина в сыворотке крови менее информативно в отношении диагностики ВЗК и оценки воспаления в кишечнике, так как его концентрация в крови в 6 раз меньше, чем в кале. Повышение уровня сывороточного кальпротектина (СК) более характерно для системного воспаления (при ревматоидном артрите, АС, заболеваниях соединительной ткани, аутовоспалительных заболеваниях и т.д.) [10–13]. Уровень СК также хорошо коррелирует с активностью АС, показателями СОЭ и СРБ, но не с уровнями ФК [14, 15]. За счет присутствия ионов металла в составе кальпротектина он высокорезистентен к разложению в агрессивной среде кала и поэтому ФК относится к одним из самых стабильных биомаркеров воспаления стенки кишечника [16–21].

Однако ФК хоть и является чувствительным маркером воспаления в кишечнике, он недостаточно специфичен, так как его повышенные уровни отмечаются при других заболеваниях кишечника (микроскопический колит, дивертикулит), различных опухолях, кишечных инфекциях и даже при использовании ингибиторов протонной помпы [22–25]. Исследования относительно использования НПВП и повышения уровня ФК противоречивы [6, 26, 27].

По результатам исследований, уровни ФК значительно выше у пациентов с СпА с микроскопическим воспалением кишечника, чем у пациентов без воспалительных признаков ($p<0,001$) [6, 27]. Также отмечается корреляция уровней ФК с показателями уровня СРБ, показателями активности АС [4–6, 28].

По данным некоторых исследований, у пациентов с АС наблюдается особая структура микробиоты фекалий, которая связана с уровнем ФК [29].

На сегодняшний день наиболее информативным методом исследования уровня ФК является иммунохроматография латерального типа, позволяющая количественно определять кальпротектин в образцах человеческого кала (в частности, экспресс-анализатор BUHLMANN Quantum Blue®). Данный метод обладает высокой корреляцией с методом иммуноферментного анализа ($r=0,92$), чувствительностью 99,9%, специфичностью 97% [18, 30]. Существует 3 диапазона определения концентрации данного биомаркера: 30–300 мкг/г кала и 30–1000 мкг/г кала (для скрининга), 100–1800 мкг/г кала (для мониторинга, более высокий диапазон и чувствительность). Использование ФК в качестве биомаркера воспаления кишечника было широко подтверждено, что свидетельствует о стабильно высоком уровне в кале у людей с ВЗК.

Ранняя диагностика поражения кишечника важна, так как для лечения АС, в первую очередь при аксиальной форме заболевания, препаратами первой линии являются НПВП, прием которых ассоциируется с более высоким повреждением слизистой ЖКТ и риском развития ВЗК [31, 32, 36]. При неэффективности стандартной терапии используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), некоторые из которых неэффективны в отношении кишечных проявлений (этанерцепт, ингибиторы интерлейкина 17) [33–36].

Учитывая в настоящее время недостаточные данные в России относительно использования фекального кальпротектина для выявления воспаления в кишечнике у пациентов с АС, нами было проведено исследование по оценке его применения.

Цель исследования

Оценить возможность использования определения уровня фекального кальпротектина для ранней диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с АС в реальной клинической практике.

Материалы и методы

В ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ было обследовано 70 пациентов с АС. Критериями включения в исследование являлись возраст старше 18 лет и достоверный диагноз АС, соответствующий модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г. [37]. Критериями исключения из исследования были: возраст менее 18 лет, наличие другого ревматологического заболевания. В исследуемой группе мужчин было 52 (74,3%), женщин – 18 (25,7%), средний возраст пациентов на момент наблюдения составил $47,4 \pm 8,8$ года, средняя продолжительность заболевания $19,6 \pm 7,9$ года. Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица
Общая характеристика пациентов (n=70)

Пол	Мужской	Женский
	52 (74,3%)	18 (25,7%)
Возраст	$47,4 \pm 8,8$ года	
Длительность болезни	$19,6 \pm 7,9$ года	
BASDAI	$5,4 \pm 1,4$	
ASDAS CRP	$3,6 \pm 0,8$	
HLAB 27+	81%	

Всем пациентам выполнялось обследование, включающее оценку воспалительной активности и функциональной способности с использованием суммарных индексов. Лабораторное исследование включало клинический и биохимический анализы крови (оценка СОЭ, СРБ), также анализ на HLAB 27 антиген. Инструментальное обследование, помимо стандартной рентгенографии, включало обязательное проведение эзофагогастродуоденоскопии, колоноскопии. Всем больным проводился количественный анализ уровня ФК с использованием метода латеральной иммунохроматографии с помощью экспресс-анализатора BUHLMANN Quantum Blue. Чувствительность метода для ВЗК – 99,9%, специфичность – 97%, уровень коррелирует с эндоскопической и гистологической оценкой активности заболевания. Данный метод латеральной иммунохроматографии прокалиброван по методу BUHLMANN Calprotectin ELISA, с помощью которого были получены следующие данные: значения ФК ниже 50 мкг/г не являются показательными для активного воспаления в желудочно-кишечном тракте, значения ФК 50–200 мкг/г могут наблюдаться при легком органическом заболевании (НПВП-ассоциированный колит, дивертикулит и ВЗК в фазе ремиссии), значения выше 200 мкг/г являются весьма показательными для активного воспаления в кишечнике [38, 39]. Так как практически все пациенты с АС получают НПВП и, по данным литературы, отмечается повышение уровня ФК при их приеме, был выбран экспресс-анализатор BUHLMANN Quantum Blue Calprotectin High Range assay с высокой чувствительностью 100 мкг/г кала и с диапазоном 100–1800 мкг/г кала [39].

Задачами исследования были оценить возможность использования ФК в качестве биомаркера, характеризующего наличие у пациентов с АС воспалительного заболевания кишечника, зависимость уровня ФК от активности АС.

Статистический анализ результатов проводился с использованием методов параметрического и непараметрического анализа, с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corp., США). Для показателей с нормальным распределением результаты представлены в виде $M \pm SD$ (средняя и стандартное отклонение).

Результаты

По результатам исследования у всех пациентов отмечалась высокая активность заболевания, средний показатель BASDAI составил $5,4 \pm 1,4$, средний показатель ASDAS СРБ – $3,6 \pm 0,8$.

ВЗК были диагностированы в 18 случаях: у 8 пациентов (11,4%) – БК и у 10 пациентов (14,3%) – ЯК, в остальных случаях 74,3% (52 пациента) не было кишечной патологии (рис. 1). У 77% пациентов с АС уровень ФК превышал 100 мкг/г, у 28% – более 1800 мкг/л (рис. 2). У большинства пациентов уровень ФК был выше 1000 мкг/г (63%). Средний уровень ФК был выше у пациентов с ВЗК (1141,3 мкг/г), чем без него (787 мкг/г). Наблюдалась умеренно положительная корреляция между уровнями ФК и СРБ ($r=0,366$) (рис. 3) и уровнями ФК и СОЭ ($r=0,366$) ($p < 0,001$) (рис. 4).

Большая часть пациентов, у которых были диагностированы ВЗК, имели значения уровня ФК более 100 мкг/г кала (8 пациентов, из которых у 3 пациентов диапазон значений уровня ФК составлял 101–1799 мкг/г кала, у остальных 7

пациентов – более 1800 мкг/г кала). У 3 пациентов с БК отмечались нормальные значения ФК (менее 100 мкг/г кала), обусловленные отсутствием активности ВЗК, по данным колоноскопии, на момент проведения обследования.

У всех пациентов с уровнем ФК менее 300 мкг/г/кала активного ВЗК не было обнаружено. Позитивный HLAB27 антиген обнаружен у всех пациентов с ВЗК.

Обсуждение

ФК является высокочувствительным маркером воспаления в кишечнике, однако его уровень может зависеть от ряда факторов (коморбидность), а также приема лекарственных препаратов (в первую очередь НПВП) [26, 31]. Данные литературы, касаемые зависимости уровня ФК у пациентов с СпА, принимающих НПВП, противоречивы. В ряде исследований сообщается о снижении уровня ФК через 3 недели после отмены НПВП (согласно исследованию Simioni J., Skare T.L. et al., со среднего уровня 215,0 до 76,0 мкг/г; $p=0,01$) [40]. Согласно исследованию Camproux J., Resende G. et al., статистической значимости в уровнях ФК у пациентов с АС, принимающих и не принимающих НПВП, не отмечалось ($n=65$) [6]. В нашем исследовании все пациенты находились на терапии НПВП и более чем в половине случаев имели повышение уровня ФК более 100 мкг/г/кала. Большинство пациентов в исследовании имели высокую активность АС. Согласно литературным данным, у пациентов с АС с активностью заболевания отмечаются более высокие уровни ФК [28, 40, 42].

Продольное 5-летнее исследование уровня ФК и развития воспалительных заболеваний кишечника при АС ($n=164$) показало, что уровни ФК были повышены у 2/3 пациентов, также отмечалась положительная корреляция с показателями BASDAI ($r=0,190$, $p=0,016$; 5-летнее наблюдение – $r=0,190$, $p=0,016$), ASDAScrb ($r=0,260$, $p=0,001$; 5-летнее наблюдение – $r=0,240$, $p=0,002$), СОЭ ($r=0,222$, $p=0,004$; 5-летнее наблюдение – $r=0,169$, $p=0,031$) и СРБ ($r=0,209$, $p<0,001$; 5-летнее наблюдение – $r=0,209$, $p=0,007$), что совпадает с результатами анализа нашей группы пациентов (корреляция ФК и СРБ ($r=0,366$), ФК и СОЭ ($r=0,366$) ($p<0,001$)) [4].

По результатам анализа литературы в ряде исследований выявлен пороговый уровень значения ФК, предсказывающий развитие ВЗК: 266 и 132 мкг/кг с чувствительностью и специфичностью 100, 78,7% и 66,7, 76,9%

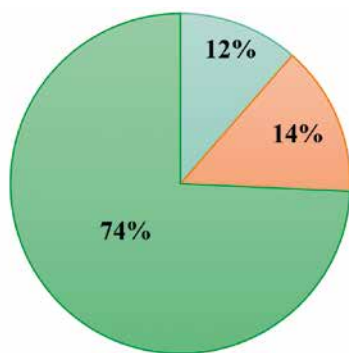


Рисунок 1. Частота ВЗК

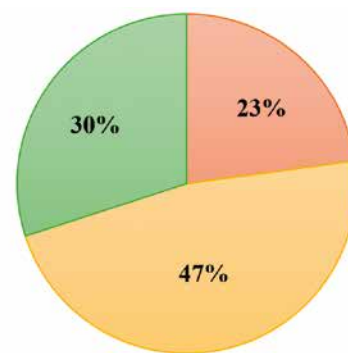


Рисунок 2. Уровень ФК мкг/г/кала

соответственно, что совпадает с нашими результатами (ВЗК не были выявлены при значениях уровня ФК менее 300 мкг/г/кала) [41].

На сегодняшний день наиболее значимым генетическим фактором, связанным с СпА, является HLA-B27 антиген, который является положительным примерно у 85% пациентов с АС. Согласно литературным данным, приблизительно от 25 до 78% пациентов с АС и ВЗК имеют положительный результат на HLA-B27 антиген [3]. Как и представлено в литературе, по данным нашего исследования отмечается связь наличия HLAB27 антигена с развитием ВЗК.

Заключение

У пациентов с АС и ВЗК отмечались более высокие уровни ФК, чем у пациентов без ВЗК. Нормальные значения ФК у пациентов с АС свидетельствуют об отсутствии воспаления в кишечнике. Также отмечалась связь повышения уровня ФК с активностью АС. Полученные данные анализа нашей группы пациентов свидетельствуют о том, что повышенные уровни ФК более 300 мкг/г кала требуют проведения колоноскопии с целью исключения ВЗК.

По результатам исследования измерение уровня фекального кальпротектина может быть полезно для выявления воспаления кишечника на ранних стадиях.

Список литературы / References

1. Эрдес Ш.Ф., Ребров А.П., Дубинина Т.В., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдук И.З., Годзенко А.А. и др. (2019). Спондилоартриты: Современная терминология и определения. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 84–88. Erdes Sh.F., Rebrov A.P., Dubinina T.V. et al. Spondyloarthritis: modern terminology and definitions. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 84–88. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000208
2. Magro F., Langner C., Driessen A., Ensari A., Geboes K. et al. Europ. Soc. Pathol. Europ Crohn's Colitis Org (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis. 2013 Nov; 7 (10): 827–51. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.06.001

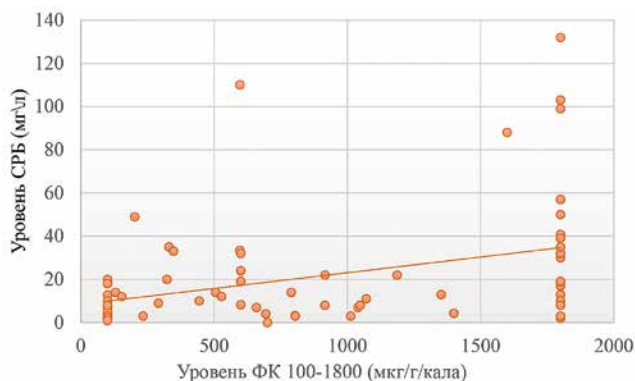


Рисунок 3. ФК и СРБ

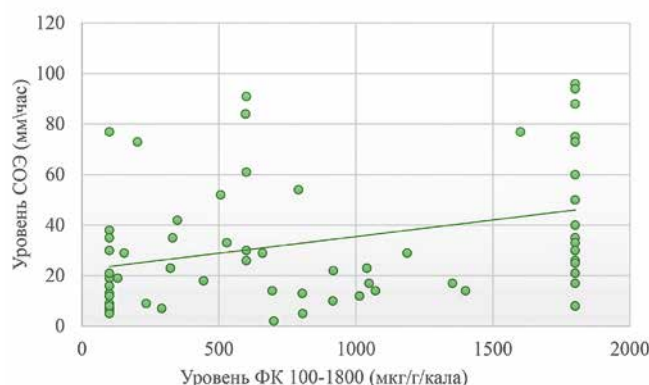


Рисунок 4. ФК и СОЭ. Примечание. СРБ – диапазон нормы 0–5 мг/л; СОЭ – диапазон нормы 0–30 мм/ч

3. Ondrejčáková L, Gregová M., Bubová K., Šenolt L., Pavelka K. Serum biomarkers and their relationship to axial spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *Autoimmun Rev.* 2024; 23 (3): 103512. DOI: 10.1016/j.autrev.2023.103512
4. Klingberg E., Strid H., Deminger A., Carlsten H. et al. A longitudinal study of fecal calprotectin and the development of inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Research and Therapy.* 2017; 19 (1): 21. (Sweden). DOI: 10.1186/s13075-017-1223-2
5. Cyperis H., Varkas G., Beeckman S., Debussche C., Vogt T., Roth J. et al. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2016; 75: 1357–1362. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208025
6. Campos J., Resende G., Barbosa A., de Carvalho S., Lage J., Cunha P., de Souza S., Ferrari M. Fecal calprotectin as a biomarker of microscopic bowel inflammation in patients with spondyloarthritis. *Int J Rheum Dis.* 2022 Sep; 25 (9): 1078–1086. DOI: 10.1111/1756-185X.14388
7. Годзенко А. А., Бочкова А. Г., Румянцева О. А., Корсакова Ю. О., Разумова И. Ю., Бадюкин В. В., Эрдес Ш. Ф. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. *Журнал научно-практической ревматологии.* 2017; 55 (2): 169–176.
8. Godzenko A. A., Bochikova A. G., Romyantseva O. A. et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017; 55 (2): 169–176. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-169-176
9. Лукина Г. В., Кулакова П. И., Новиков А. А., Александрова Е. А., Савенкова Н. А., Волнухин Е. В., Ковшик А. Н. Частота развития воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты исследования). *Медицинский алфавит.* 2019; 2 (37): 12–15. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15
10. Lukina G. V., Kulakova P. I., Novikov A. A., Savenkova N. A., Alexandrova E. A., Volnukhin E. V., Kovshik A. N. Frequency of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis. *Medical alphabet.* 2019; 2 (37): 12–15. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-37(412)-12-15
11. Martin R., Dominique B. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology.* 2006; 20 (3): 451–71. DOI: 10.1016/j.berh.2006.03.010
12. Bahri R., Elfarssani F., Khayati S., Eddy S., Saffour H., Boukhira A., and Chellak S. Analytical characteristics of faecal and serum calprotectin or calprotectin assay: What clinical interest? *GSC Advanced Research and Reviews.* 2021; 6: 156–163. DOI: 10.30574/gscarr.2021.6.3.0052
13. Inciarte-Mundo J., Frade-Sosa B., Sanmartí R. From bench to bedside: Calprotectin (S100A8/S100A9) as a biomarker in rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2022 Nov 3; 13: 1001025. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1001025
14. Asan G., Derin M., Dogan H., Bayram M., Şahin M., Şahin A. Can Calprotectin Show Subclinical Inflammation in Familial Mediterranean Fever Patients? *J Korean Med Sci.* 2020 Mar 16; 35 (10): e63. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e63
15. Авдеева А. С. Клиническое значение кальпротектина при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56 (4): 494–499.
16. Avdeeva A. S. Clinical significance of calprotectin in rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56 (4): 494–499. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-494-499
17. Hu H., Du F., Zhang S., Zhang W. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Mod Rheumatol.* 2019 Sep; 29 (5): 836–842. DOI: 10.1080/14397595.2018.1519103
18. Лукина Г. В., Кулакова П. И., Новиков А. А., Александрова Е. А., Савенкова Н. А., Волнухин Е. В., Ковшик А. Н., Климетс А. Г. Место сывороточного кальпротектина в диагностике воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом (предварительные результаты). *Медицинский алфавит.* 2021; (33): 16. doi.org/10.33667/2078-5631-2021-33-16-19
19. Lukina G. V., Kulakova P. I., Novikov A. A., Alexandrova E. N., Savenkova N. A., Volnukhin E. V., Kovshik A. N., Klimets A. G. Role of serum calprotectin in diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis (preliminary results). *Medical alphabet.* 2021; (33): 16–19. (In Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-33-16-19
20. Лазебник Л. В., Гусейн-Заде М. Г., Ефремов Л. И., Сажинбаева В. Э., Князев О. В. Фекальный кальпротектин как биомаркер эффективности различных медицинских вмешательств у больных с воспалительными заболеваниями кишечника. *Терапевтическая гастроэнтерология.* 2013; 8: 11–16.
21. Lazebnik L. B., Gusein-Zade M. G., Efremov L. I., Saginbaeva V. E., Knyazev O. V. Fecal calprotectin as biomarker of the effectiveness of various medical interventions in patients with inflammatory bowel diseases. *Therapeutic gastroenterology.* 2013; 8: 11–16. (In Russ.).
22. Ayling R. M., Kok K. Fecal Calprotectin. *Advanced in Clinical Chemistry.* 2018; 87: 161–190. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.07.005
23. Taina S., Kaija-Leena K. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015; 5 (1): 74–80. DOI: 10.3109/00365521.2014.987809
24. Hana M., Valerie C., Herve P. and Katel P. Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2017; 55 (4): 474–483. DOI: 10.1515/ccim-2016-0522
25. D'Haens G., Ferrante M., Vermeire S., Baert F., Noman M., Moortgat L. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Disease.* 2012; 18: 2218–24. DOI: 10.1002/ibd.22917
26. Wang W., Cao W., Zhang S., Chen D., Liu L. The Role of Calprotectin in the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci.* 2025 Feb 25; 26 (5): 1996. DOI: 10.3390/ijms26051996
27. Michael M., Emanuel B., Claude R., Nuschin T., Christian N., Livio R., Christoph B., Frank S. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. *BMC Gastroenterology.* 2012. DOI: 10.1186/1471-230X-12-5
28. Hanania A., Jiang J., Smiley C., Lasco T., Garey K., Dupont H. Calprotectin in the Diagnosis of Infection. *Infectious Diseases in Clinical Practice.* 2016; 24 (1): 31–34. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000312
29. Poullis A., Foster R., Mendall M. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology.* 2003; 15: 573–574. DOI: 10.1097/01.meg.0000059108.41030.23
30. Khosravi P., Abroun S., Kaviani S., Masoudfar S., Farahani H. S. Calprotectin as new potential clinical marker for multiple myeloma. *PLoS One.* 2023 Mar 16; 18 (3): e0282841. DOI: 10.1371/journal.pone.0282841
31. Tibble J., Sigthorsson G., Foster R., Scott D., Fagerhol M., Roseth A., Bjarnason I. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999; 45 (3): 362–366. DOI: 10.1136/gut.45.3.362
32. Ercalik C., Baskaya M. C., Ozdem S., Butun B. Investigation of asymptomatic intestinal inflammation in ankylosing spondylitis by fecal calprotectin. *Arab J Gastroenterol.* 2021 Dec; 22 (4): 272–277. DOI: 10.1016/j.cjg.2021.05.020
33. Arzu D., Senol K., Nazime S., Seniha A., Tennur A., Mehmet O. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences.* 2016; 16 (1): 71–4. DOI: 10.17305/bjbm.2016.752
34. Sternes P. R., Brett L., Phipps J., Ciccia F., Kenna T. et al. Distinctive gut microbiomes of ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease patients suggest differing roles in pathogenesis and correlate with disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2022 Jul 7; 24 (1): 163. DOI: 10.1186/s13075-022-02853-3
35. Coorevits L., Baert F. J., Vanpoucke H. J. Faecal calprotectin: comparative study of the Quantum Blue rapid test and an established ELISA method. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Apr; 51 (4): 825–31. DOI: 10.1515/ccim-2012-0386
36. Hijos-Mallada G., Sostres C., Gomollón F. NSAIDs, gastrointestinal toxicity and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Mar; 45 (3): 215–222. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2021.06.003
37. Long M. D., Kappelman M. D., Martin C. F., Chen W., Anton K., Sandler R. S. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Feb; 50 (2): 152–6. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000421
38. Korzenik J., Larsen M. D., Nielsen J., Kjeldsen J., Nørgård B. M. Increased risk of developing Crohn's disease or ulcerative colitis in 17018 patients while under treatment with anti-TNFα agents, particularly etanercept, for autoimmune diseases other than inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Aug; 50 (3): 289–294. DOI: 0.1111/apt.1570
39. Latorouilly J. G., Pham T., Pierache A., Acquacalda E., Banneville B., Barbarot S., Boudart P., Bauer É., Claudepierre P., Constantin A., Demis E. et al. New-onset inflammatory bowel diseases among IL-17 inhibitor-treated patients: results from the case-control MISSIL study. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Jul 6; 61 (7): 2848–2855. DOI: 0.1093/rheumatology/keab819
40. Alsakameh S., Al Ta'ani O., Aburumman R., Mikhail I., Hashash J. G., Farayee F. A. Risk of De Novo Inflammatory Bowel Disease in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis Treated With IL-17A Inhibitors: A Population-Based Study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2025 Jul; 62 (1): 72–76. DOI: 10.1111/apt.70139
41. Лукина Г. В., Князев О. В., Белоусова Е. А., Абдулганиева Д. И., Александрова Е. Н., Бакулин И. Г., Барышева О. Ю., Борисова М. А. и др. Российский междисциплинарный консенсус по диагностике и лечению спондилоартритов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Терапевтический архив.* 2025; 97 (2): 198–213. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203117
42. Lukina G. V., Knyazev O. V., Belousova E. A., Abdulganieva D. I., Alexandrova E. N., Bakulin I. G., Barysheva O. Yu., Borisova M. A. et al. Russian Cross-disciplinary Consensus on the diagnosis and treatment of spondyloarthritis associated with inflammatory bowel diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2025; 97 (2): 198–213. DOI: 10.26442/00403660.2025.02.203117
43. Van der Linden S., Valkenburg H., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheumatology.* 1984; 27 (4): 361–8. DOI: 10.1002/art.1780270401
44. Malickova K., Janatkova I., Borlik M., Komarek V., Lukas M. Calprotectin levels in patients with idiopathic inflammatory bowel disease comparison of two commercial tests. *Journal of Epidemiology, Mikrobiology and Immunology.* 2008; 57 (4): 147–53.
45. Hengameh C., Bachmann U., Ingdam S., Krogfelt K. and Munk A. Comparison of three commercial fecal calprotectin ELISA test kits used in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* 2015; 51 (2): 1–7. DOI: 10.3109/00365521.2015.1081399
46. Simioni J., Skare T. L., Campos A., Kotze L., Messias-Reason I., Ioshii S., Nishihara R. Fecal Calprotectin, Gut Inflammation and Spondyloarthritis. *Arch Med Res.* 2019 Jan; 50 (1): 41–46. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.04.003
47. Ma Y., Fan D., Xu S., Deng J., Gao X., Guan S., Pan F. Calprotectin in spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020 Nov; 88: 106948. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106948
48. Duran A., Kobak S., Sen N., Aktakka S., Afabay T., Orman M. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016 Jan 1; 16 (1): 71–4. DOI: 10.17305/bjbm.2016.752
49. Fauny M., D'Amico F., Bonovas S., Netter P., Danese S., Loeuille D., Peyrin-Biroulet L. Faecal Calprotectin for the Diagnosis of Bowel Inflammation in Patients With Rheumatological Diseases: A Systematic Review. *J Crohns Colitis.* 2020 Jun 19; 14 (5): 688–693. DOI: 10.1093/ecco-icc/cjz005

Статья поступила / Received 25.04.2026
 Получена после рецензирования / Revised 27.04.2026
 Принята в печать / Accepted 28.04.2026

Сведения об авторах

Кулакова Полина Игоревна, врач-ревматолог отделения ревматологии¹.
 ORCID: 0000-0003-3747-9644

Лукина Галина Викторовна, д.м.н., проф., зав. отделом ревматологии, руководитель¹, ведущий научный сотрудник лаборатории ревматоидного артрита и коморбидных инфекций². ORCID: 0000-0001-7958-5926

Александрова Елена Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0003-4074-5907

Новиков Александр Александрович, д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Борисова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник¹. ORCID: 0000-0002-3674-8518

¹ ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А. С. Логанова Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия
² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Кулакова Полина Игоревна. E-mail: i@pkulakova.ru

About authors

Kulakova Polina I., rheumatologist at Dept of Rheumatology¹.
 ORCID: 0000-0003-3747-9644

Lukina Galina V., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Rheumatology, Head of the Moscow rheumatology center¹, leading researcher at the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections². ORCID: 0000-0001-7958-5926

Alexandrova Elena N. Dr Med Sci (habil.), head of Dept of Clinical Immunology¹.
 ORCID: 0000-0003-4074-5907

Novikov Alexandr A. Dr Bio Sci (habil.), leading researcher at Dept of Clinical Immunology¹. ORCID: 0000-0002-2738-2956

Borisova Maria A., PhD Med Sci, senior researcher at Dept of Rheumatology¹.
 ORCID: 0000-0002-3674-8518

¹ A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow Department of Health, Moscow, Russia
² V. A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Kulakova Polina I. E-mail: p.eremenko@mknc.ru

Для цитирования: Кулакова П. И., Лукина Г. В., Александрова Е. А., Новиков А. А., Борисова М. А. Оценка возможности использования фекального кальпротектина для диагностики воспалительных заболеваний кишечника у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Медицинский алфавит.* 2026; (12): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-44-48>

For citation: Kulakova P. I., Lukina G. V., Alexandrova E. A., Novikov A. A., Borisova M. A. Evaluation of the possibility of using fecal calprotectin for the diagnosis of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis. *Medical alphabet.* 2026; (12): 44–48. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-44-48>



Ревматоидный артрит и интерстициальные заболевания легких: современные подходы к терапии

Б. С. Белов, Н. В. Муравьева, М. А. Седельникова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) является наиболее тяжелым внесуставным проявлением ревматоидного артрита (РА) и одной из наиболее частых причин смерти этих пациентов. Лечение ИЗЛ при РА до сих пор остается предметом дискуссий. В идеале оно должно быть направлено на контроль активности суставной патологии, предотвращение ИЗЛ или замедление прогрессирования поражения легких, в частности фиброзных изменений. Противоревматические препараты, модифицирующие течение РА, используются в повседневной практике, но их эффективность при ИЗЛ не доказана, хотя хороший контроль системного заболевания может улучшить прогноз для пациентов. Иммунодепрессанты, обычно рекомендуемые для лечения ИЗЛ, связанного с иммуновоспалительным ревматическим заболеванием, часто обладают низкой эффективностью в отношении РА. Поэтому с целью определения оптимальной терапевтической стратегии для конкретного пациента обычно требуется междисциплинарное обсуждение, включающее как минимум ревматолога и пульмонолога. В данной статье будут рассмотрены доступные в настоящее время варианты лечения РА-ИЗЛ с акцентом на их возможное применение в соответствии с современными знаниями о патогенезе и клиническом развитии этого заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит, интерстициальные заболевания легких, метотрексат, глюкокортикоиды, генно-инженерные биологические препараты, таргетные базисные противовоспалительные препараты, антифибротические препараты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», № государственного задания РК 125020301268–4. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует.

Rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: modern approaches to therapy

B. S. Belov, N. V. Muravyeva, M. A. Sedelnikova

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

SUMMARY

Interstitial lung disease (ILD) is the most severe extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA) and one of the most frequent causes of death in these patients. Treatment of ED in RA is still a subject of debate. Ideally, it should be aimed at controlling the activity of joint pathology, preventing healing or slowing the progression of lung damage, in particular fibrotic changes. Antirheumatic drugs that modify the course of RA are used in daily practice, but their effectiveness in ILD has not been proven, although good control of systemic disease can improve the prognosis for patients. Immunosuppressants, which are commonly recommended for the treatment of ILD associated with immune-inflammatory rheumatic disease, often have low efficacy against RA. Therefore, in order to determine the optimal therapeutic strategy for a particular patient, an interdisciplinary discussion is usually required, including at least a rheumatologist and a pulmonologist. This article will review the currently available RA-ILD treatment options, with an emphasis on their possible use in accordance with current knowledge about the pathogenesis and clinical development of this disease.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, interstitial lung diseases, methotrexate, glucocorticoids, biological drugs, targeted basic anti-inflammatory drugs, antifibrotic drugs

CONFLICT OF INTEREST. The article was prepared within the framework of the research work of V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, state assignment number RK 125020301268–4. The study had no sponsorship support. There is no conflict of interest.

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное ревматическое заболевание (ИВРЗ), характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. Наиболее распространенным и тяжелым внесуставным проявлением РА является поражение легких [2], которое может протекать с вовлечением любого отдела нижнего респираторного тракта, включая плеврит, констриктивный и фолликулярный (чаще) бронхит, бронхоэктатическую болезнь, хроническую обструктивную болезнь легких, легочный васкулит, легочные ревматоидные узелки, легочную гипертензию, а также патологические процессы, связанные с инфекциями и токсическими эффектами лекарственных препаратов [2–4]. Ассоциированное с РА интерстициальное заболевание

легких (РА-ИЗЛ) связано со значительной морбидностью и смертностью и является одной из ведущих причин летального исхода (10–20%) у этих пациентов [5]. Следует отметить, что основные причины смерти пациентов с РА-ИЗЛ напрямую связаны с системными или легочными проявлениями РА более чем в 75% случаев, что подтверждает сложность лечения и ведения этих больных [6].

В действительности у пациентов с РА-ИЗЛ терапевтический подход должен основываться не только на активности воспалительного процесса в суставах, но и на комплексной оценке степени и характера ИЗЛ по данным высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ), а также на мониторинге симптоматики и функции легких с течением времени [7–10].

Лечение РА-ИЗЛ до сих пор остается предметом дискуссий и сложной задачей как для ревматологов, так и для пульмонологов. Эта сложность обусловлена не только

отсутствием рандомизированных контролируемых исследований с применением современных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), но и такими факторами, как гетерогенность клинических проявлений РА-ИЗЛ, вариабельность прогрессирования заболевания, а также различия в сопутствующих заболеваниях пациентов и их реакции на терапию. Следовательно, стратегии лечения часто индивидуализированы и основаны на ограниченных данных, мнении экспертов и клиническом суждении. В идеале лечение должно быть направлено на контроль активности воспалительного процесса в суставах и снижение прогрессирования повреждения легких, в частности фиброзных изменений [7, 8, 11]. Ситуацию усложняет то, что лечение поражения суставов не показало эффективности при ИЗЛ, хотя некоторые исследования предполагают, что контроль системной активности заболевания может способствовать улучшению выживаемости при ИЗЛ [12, 13]. Однако иммунодепрессанты, обычно предлагаемые для лечения ИЗЛ, связанных с ИВРЗ, такие как циклофосфамид (ЦФ), азатиоприн (АЗА) и микофенолата мофетил (ММФ), во многих случаях неэффективны при РА. Несмотря на то что были получены некоторые данные, подтверждающие эффективность ЦФ и АЗА при РА, эти препараты больше не рекомендуются в качестве средств первой линии из-за неблагоприятного соотношения риска и пользы по сравнению с другими традиционными синтетическими (с-) БПВП [14]. Наконец, информация о потенциальной легочной токсичности, связанной с такими противоревматическими препаратами, как МТ, ингибиторы фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) или лефлуномид, еще больше усложняет эту ситуацию [8, 15–17].

Поэтому выбор терапии должен исходить из междисциплинарного обсуждения, включающего как минимум ревматолога и пульмонолога. Решение об оптимальном лечении, как правило, основывается на тяжести и прогрессировании ИЗЛ, рентгенологических признаках, характеристиках пациентов, включая возраст и сопутствующие заболевания, а также особенностях РА. Фармакологическое лечение должно дополняться иными стратегиями, включая программу поддержки отказа от курения, профилактику инфекций, легочную реабилитацию, кислородную терапию и, возможно, трансплантацию легких, если это целесообразно [18, 19].

Данный нарративный (описательный) обзор посвящен обсуждению вариантов лечения РА-ИЗЛ в современных условиях.

Признавая значимость проблемы РА-ИЗЛ, в течение последних трех лет увидели свет посвященные этому вопросу рекомендации ряда национальных и международных ассоциаций ревматологов и пульмонологов, но они по-прежнему базируются на ограниченном количестве данных. Однако только итальянское и испанское руководства [9, 20] предлагают рекомендации по лечению поражения как суставов, так и легких у пациентов с РА-ИЗЛ, в то время как эксперты Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR) и Европейского респираторного общества (ERS) [10], а также руководство Американской коллегии ревматологов (ACR)/Американской коллегии

пульмонологов (CHEST) 2023 г. по ведению ревматических заболеваний, связанных с ИЗЛ [7], предлагают рекомендации только по лечению ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ. В частности, последнее руководство предупреждает о потенциальных рисках, связанных с использованием сБПВП и ГИБП для лечения пациентов с РА-ИЗЛ. Однако оно не рассматривает использование этих препаратов, как отдельно, так и в сочетании с другими иммунодепрессантами или антифибротическими средствами, для лечения собственно поражения суставов при РА [7].

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоидная (ГК) терапия остается краеугольным камнем стратегии лечения во многих случаях, особенно при наличии предполагаемого воспалительного ИЗЛ, диагностируемого по данным компьютерной томографии грудной клетки высокого разрешения (КТВР), а именно неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) и организуемой пневмонии (ОП) [7, 14, 20]. ГК оказывают симптоматическое действие во многих случаях, в том числе при запущенных стадиях заболевания легких, но их роль в долгосрочном лечении РА-ИЗЛ обсуждается до сих пор. Согласно последним рекомендациям по лечению РА, международные и национальные руководства предлагают ограничивать использование ГК минимальной дозой и в течение как можно более короткого периода времени [4, 14, 20], в то время как применение высоких доз ГК внутривенно в настоящее время ограничено лечением обострения и быстро прогрессирующего ИЗЛ. Однако продолжительность лечения, а также время и способ снижения дозы неизвестны и меняются в зависимости от опыта врача [7, 10, 21].

В недавнем исследовании, проведенном в Дании, была проанализирована динамика функции легких у 101 пациента с РА-ИЗЛ, получавших или не получавших лечение ГК. Хотя исследование не позволило сделать окончательный вывод, авторы отметили, что ГК не смогли затормозить снижение функции легких у пациентов с РА-ИЗЛ независимо от рентгенологической картины легочных изменений [22].

Метотрексат

МТ остается препаратом первой линии лечения РА и основным препаратом для многих комбинированных схем терапии других ИВРЗ [14]. В течение многих лет предполагалось, что МТ может быть потенциальной причиной возникновения ИЗЛ у пациентов с РА, его прогрессирования и развития токсической пневмонии [15, 16, 23, 24]. Однако метаанализ, включавший более 8000 пациентов с РА, получавших лечение МТ, поставил под сомнение частоту и стабильность МТ-индуцированной острой пневмонии [25]. Примечательно, что с 2001 г. в контролируемых исследованиях не было зарегистрировано ни одного случая МТ-индуцированной острой пневмонии [26].

Следует отметить, что при оценке потенциальной эффективности низких доз перорального МТ в предотвращении сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранее перенесенной ишемической болезнью сердца,

сахарным диабетом или метаболическим синдромом была продемонстрирована крайне низкая частота пневмонии – 0,25 % [27].

В отличие от ранее распространенного мнения, МТ ассоциируется с улучшением выживаемости пациентов с РА-ИЗЛ [28]. Кроме того, два разных исследования продемонстрировали, что МТ способен как уменьшить, так и замедлить развитие РА-ИЗЛ [29, 30].

В этом плане имеющиеся рекомендации содержат противоречивые предложения. В то время как итальянские, испанские руководства и рекомендации EULAR условно рекомендуют продолжать применение МТ при РА-ИЗЛ, если не подозревается легочная токсичность [9, 10, 20], рекомендации ACR/CHEST 2023 г. условно не рекомендуют использовать этот препарат для лечения ИЗЛ [7]. Хотя врачи должны помнить о риске пневмонии, вызванной МТ, лечение артрита следует рассматривать как первоочередную задачу, включая пациентов с РА-ИЗЛ. Лечение МТ не следует запрещать пациентам со стабильным ИЗЛ или в случаях, когда ИЗЛ обнаруживается у больного с хорошо контролируемым РА на фоне стабильной терапии МТ. Временная связь между началом терапии МТ и первичной диагностикой ИЗЛ или ее прогрессированием является решающим фактором при принятии решения о том, продолжать или прекратить прием препарата. Следовательно, при прогрессировании ИЗЛ или других легочных осложнений необходимо решение *ex consilio* для оценки вероятной причинной роли МТ и возможности прекращения приема препарата.

Ингибиторы ФНО- α

ИФНО- α были первым классом ГИБП, одобренных для лечения РА. Они обычно назначаются при первичной неэффективности МТ, во многих случаях в комбинации с ним [14, 31, 32]. В экспериментальных моделях ФНО- α демонстрировал как антифибротическое, так и профибротическое действие с возможным развитием противоположных эффектов у предрасположенных пациентов, вызывая фиброз или стабилизируя ИЗЛ. У трансгенных мышей сверхэкспрессия ФНО- α была связана с развитием интерстициальной пневмонии, подобной идиопатическому легочному фиброзу (ИЛФ). ФНО- α повышает синтез изоформы трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- β 1) в моделях *in vitro* и *in vivo*, что приводит к хроническому воспалению и фиброзу легких. Однако добавление ФНО- α улучшает функцию и структуру легочной паренхимы при блеомицин-индуцированном фиброзе легких у мышей с дефицитом ФНО- α [33, 34].

С момента внедрения иФНО- α для лечения РА в начале 2000-х гг. ни одно исследование, будь то рандомизированное, наблюдательное или ретроспективное, не продемонстрировало эффективности этих препаратов в лечении поражения легких у пациентов с РА-ИЗЛ. Напротив, во многих отчетах о случаях и сериях случаев сообщалось о большом количестве фактов острого ухудшения ИЗЛ у пациентов с РА, получавших лечение иФНО- α . В частности, в проекте BIOGEAS, разработанном в начале 2000-х гг. для мониторинга безопасности ГИБП, сообщалось о более чем 100 случаях РА с подозрением на легочную токсичность

и обострение (acute exacerbation) ИЗЛ, связанное с терапией иФНО- α [35]. В то же время, по данным крупного ретроспективного исследования, различия в частоте новых диагнозов ИЗЛ в зависимости от используемого ГИБП для лечения РА, включая иФНО- α , отсутствовали [36]. Другое ретроспективное исследование, проведенное Британским обществом ревматологов на основе регистра биологических препаратов, показало отсутствие различий в летальности и причинах смерти у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших лечение иФНО- α или ритуксимабом (РТМ) [37].

Тем не менее вследствие противоречивых данных остается много вопросов, связанных с применением иФНО- α у пациентов с РА-ИЗЛ [24]. Эти препараты следует назначать с осторожностью независимо от сопутствующей терапии МТ [38, 39]. В настоящее время нет единого мнения относительно прекращения приема иФНО- α у пациентов с впервые диагностированным ИЗЛ. Поэтому рекомендации не предполагают прекращения приема у пациентов с РА с хорошим контролем симптомов со стороны суставов и случайно выявленной ИЗЛ. Однако отмену препарата необходимо предусмотреть у пациентов с симптоматическим или ухудшающимся ИЗЛ [7–9, 40].

В настоящее время абатацепт (АБА) и РТМ считаются наиболее безопасными вариантами лечения РА-ИЗЛ, а в случае противопоказаний или недостаточного ответа на указанные препараты рекомендуется рассмотреть ингибиторы интерлейкина-6 (иИЛ-6) или таргетные (т-) БПВП [7–10, 15, 40].

Абатацепт

На мышинной модели ИЗЛ АБА продемонстрировал способность значительно снижать уровни фиброгенных маркеров, пролиферацию Т-клеток и инфильтрацию макрофагов М1/М2 в легких. Одновременно он улучшал показатель фиброза, по данным гистологического исследования, и плотность легких, по данным КТВР [41, 42].

В последние годы многие ретроспективные исследования продемонстрировали безопасность АБА при РА-ИЗЛ [43–45]. Метаанализ, включавший девять исследований, показал, что применение АБА приводило к значимо более низким показателям ухудшения ИЗЛ, чем иФНО- α , и было связано с 90 % снижением относительного риска ухудшения ИЗЛ через 24 месяца наблюдения по сравнению с иФНО- α и традиционными синтетическими (с-) БПВП. Стабилизация или улучшение состояния при ИЗЛ были отмечены более чем в 85 % случаев независимо от рентгенологической картины легочной патологии. Согласно данному метаанализу, комбинированная терапия с МТ позволила снизить дозу ГК, но не изменила скорость прогрессирования ИЗЛ [46].

Ритуксимаб

РТМ – это препарат, представляющий собой химерное моноклональное антитело, направленное против поверхностного антигена В-клеток CD20. Он применяется для лечения РА в комбинации с МТ. В отличие от АБА, применение РТМ специально для лечения РА-ИЗЛ изучалось лишь в нескольких небольших исследованиях [37, 40, 47, 48].

Поэтому многие предположения были сделаны на основе исследований ИЗЛ, связанных с ИВРЗ, включая РА, системный склероз и воспалительные идиопатические миопатии [15, 49, 50]. Возможная роль анти-В-клеточных препаратов в лечении ИЗЛ была продемонстрирована на мышцах с системным склерозом, вызванным блеомицином, где истощение В-клеток ингибировало развитие фиброза, что предполагает возможную роль этого феномена и при других ИВРЗ [51, 52].

В недавнем метаанализе, включавшем 314 пациентов из 15 исследований, сообщалось о стабильности или улучшении РА-ИЗЛ в результате применения РТМ у значительной части пациентов (в среднем 88%, 95% доверительный интервал [ДИ] 76–96%) [53]. Более того, исследование, включавшее 290 пациентов из Британского регистра, продемонстрировало снижение общей смертности на 48% у больных РА-ИЗЛ, получавших РТМ, по сравнению с иФНО- α [54]. По данным ретроспективного наблюдательного исследования, включавшего 31 пациента с РА-ИЗЛ, у которых имело место снижение показателей функции легких более чем на 10% за последние 2 года, применение РТМ позволило реверсировать снижение указанных параметров у значительной части больных, независимо от рентгенологической картины ИЗЛ. При этом у 25 пациентов (80,6%), завершивших 2-летний период лечения, статистически значимое улучшение параметров функции легких, наблюдаемое через год, сохранялось ($p < 0,001$) [55]. Однако остаются некоторые опасения по поводу риска нежелательных явлений при лечении РТМ, главным образом инфекций [56].

Ингибиторы янус-киназ

Янус-киназы (JAK) представляют собой группу внутриклеточных тирозин-киназ, участвующих в передаче сигнала, индуцированного многими мембранными рецепторами [57]. В легочной ткани мышей с фиброзом, вызванным блеомицином, JAK1 чрезмерно экспрессируется в воспалительных и эпителиальных клетках [58]. Более того, гистологический анализ образцов от пациентов с ИФЛ показал, что JAK2 преимущественно обнаруживается в гиперпластических альвеолярных эпителиальных клетках типа II, фибробластах и интима, а также в среднем слое мелких легочных артерий [59, 60]. Среди различных изоформ JAK/STAT, по-видимому, преобладают JAK2/STAT3, способствующие клеточным изменениям, наблюдаемым при ИЗЛ.

Путь JAK/STAT может быть активирован большим количеством профибротических/провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-11 и ИЛ-13, уровень которых повышается в различных моделях ИЗЛ. JAK2 ингибирует реакцию фибробластов, индуцированную ИЛ-17, что приводит к увеличению пролиферации клеток, дифференцировке фибробластов в миофибробласты и продукции коллагена типа I и фибронектина в моделях фибробластов легких человека [60–62].

Имеющиеся данные об использовании ингибиторов JAK (иJAK) при РА-ИЗЛ ограничены; барицитиниб (БАРИ) и тофацитиниб (ТОФА) – первые два препарата этого

класса, которые в настоящее время имеют наибольшее количество доказательств, подтверждающих их применение. Недавнее ретроспективное исследование из Испании, проведенное на 72 пациентах с РА-ИЗЛ, получавших БАРИ, подтвердило результаты двух предыдущих итальянских работ, включавших 31 и 43 пациента соответственно и получавших различные иJAK [63–65]. В целом примерно у 10–20% пациентов наблюдалось ухудшение ИЗЛ, по данным КТВР или измерения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), в то время как функция легких оставалась стабильной у большинства из них. Улучшение было выявлено примерно в 10% случаев [63, 66, 67].

В метаанализе, включавшем 318 пациентов с РА-ИЗЛ из десяти исследований, были подтверждены указанные результаты и также отмечен сопоставимый благоприятный эффект иJAK и АБА при РА-ИЗЛ [67]. Хотя большая часть имеющихся данных относится к БАРИ и ТОФА, небольшие серии случаев предполагают, что упадацитиниб и филготиниб могут давать аналогичные результаты как по безопасности, так и по эффективности при РА-ИЗЛ [68–70].

Однако остается определенное беспокойство относительно безопасности и JAK. В исследовании ORAL сообщалось о превышении числа случаев онкологических заболеваний и сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА, получавших ТОФА, по сравнению с иФНО- α [71]. В последних рекомендациях EULAR по лечению РА указывается на возможность назначения иJAK во 2-й фазе терапии (при неэффективности МТ), но только после оценки ряда факторов сердечно-сосудистого и онкологического рисков независимо от наличия ИЗЛ [14].

В дополнение к вышеизложенному Р-С. Shih и соавт. ретроспективно проанализировали данные о смертности 1624 пациентов с РА-ИЗЛ, получавших лечение иJAK или иФНО- α , и установили, что риск летальности от всех причин в первой группе был на 50% выше, чем во второй. Однако смертность увеличилась у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, но не в подгруппе без кардиоваскулярного риска. Анализ чувствительности показал значимо более высокий риск смертности от всех причин для группы иJAK по сравнению с группой иФНО- α среди пациентов в возрасте 65 лет и старше [72]. Поэтому следует проявлять осторожность при назначении иJAK пациентам с РА-ИЗЛ старше 65 лет или с высоким сердечно-сосудистым риском до получения более достоверных данных.

Ингибиторы интерлейкина-6

Эффективность сарилумаба при РА-ИЗЛ оценивалась в серии случаев [73], тоцилизумаба (ТЦЗ) – в ретроспективных исследованиях [74, 75]. Из-за ограниченного количества доступных данных и ИЛ-6 обычно рассматриваются как препараты второй линии для лечения РА-ИЗЛ [7–10]. В итальянском исследовании с участием 28 пациентов с РА-ИЗЛ в результате применения ТЦЗ к концу 30-месячного периода наблюдения показатели ФЖЕЛ и диффузионной способности легких по монооксиду углерода (ДЛСО) оставались стабильными у 14 (56%) больных, улучшились у 5 (20%) и ухудшились у 6 (24%) [75]. В японском

проспективном исследовании, включавшем 55 больных РА-ИЗЛ, получавших ТЦЗ, сообщалось о значимом снижении уровней высокомолекулярного муциноподобного гликопротеина Krebs von den Lungen-6 (который рассматривается как потенциальный биомаркер для оценки тяжести и прогрессирования ИЗЛ), а также матриксной металлопротеиназы-3 в течение 6-месячного периода исследования. Однако со временем отмечали нарастание риска обострения ИЗЛ и летального исхода, при этом через 3 года смертность составила 32,4% [74].

Недавно Н. Frideres и соавт. сопоставили результаты лечения РА-ИЗЛ у пациентов, начавших лечение РТМ, АБА, ТЦЗ и ТОФА, с использованием модели имитации целевых клинических исследований и не обнаружили существенных различий между препаратами по комбинированному показателю, включающему среди прочего смертность и госпитализацию по поводу респираторных заболеваний [40].

Иммунодепрессанты

Иммунодепрессивные препараты были предложены в качестве терапии первой линии в соответствии с рекомендациями ACR/CHEST [7]. Данные получены в основном из опыта лечения ИЗЛ при ИВРЗ, главным образом, системного склероза. Хотя некоторые иммунодепрессанты, а именно ЦФ и АЗА, показали небольшую эффективность в лечении поражения суставов при РА, важно помнить, что они больше не рекомендуются в качестве препаратов первой линии из-за их неблагоприятного соотношения риска и пользы по сравнению с другими традиционными сБПВП. Поэтому иммунодепрессанты следует назначать только пациентам с хорошо контролируемым артритом или в комбинации с сБПВП или ГИБП [8–10].

В ретроспективном исследовании, выполненном в рамках реальной клинической практики с участием 212 пациентов с РА-ИЗЛ, наблюдалось улучшение динамики показателей ФЖЕЛ и ДЛСО у пациентов с РА-ИЗЛ, получавших иммунодепрессанты, по сравнению с исходным состоянием функции легких. Однако в этой же когорте примерно у 70% пациентов проводилась комбинированная терапия сБПВП и/или ГИБП для лечения артрита, в то время как 67,9% всей когорты также получали преднизолон в средней дозе более 10 мг в день. Данные об исходе артрита не представлены [47].

Независимо от вида иммуномодулирующего лечения ИЗЛ, бронхоэктатическая болезнь и другие заболевания дыхательных путей способствуют повышению риска инфекций у пациентов [61]. В частности, комбинация ГК и ГИБП/сБПВП была связана с самым высоким риском инфекций у лиц с РА-ИЗЛ [76, 77]. Поэтому вакцинацию и иные профилактические стратегии следует рекомендовать всем пациентам с РА-ИЗЛ до начала иммуносупрессивного лечения.

Антифибротические препараты

Исследование INBUILD продемонстрировало эффективность нинтеданиба в уменьшении снижения ФЖЕЛ у пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом

(ПЛФ), отличающимся от идиопатического легочного фиброза (ИЛФ), включая большое количество пациентов с ИВРЗ. Хотя нинтеданиб был более эффективен в группе пациентов с рентгенологическим паттерном, подобным обычной интерстициальной пневмонии (ОИП), препарат тормозил снижение функции легких и у пациентов с другими фиброзными паттернами [78]. После исследования INBUILD все большее число пациентов с ИВРЗ, протекающими с ПЛФ, включая РА, стало получать лечение антифибротическими препаратами [79–81].

Пирфенидон, другой доступный в настоящее время антифибротический препарат, был изучен в РПКИ фазы 2 TRAIL1, в котором участвовали пациенты с РА с фиброзным типом ИЗЛ независимо от прогрессирования заболевания. После набора примерно половины ожидаемого числа пациентов исследование было преждевременно завершено из-за пандемии COVID-19. Хотя основная конечная точка не была достигнута, показано, что препарат замедляет снижение ОФВ1 в группе лечения, особенно у пациентов с типом ОИП [82].

Однако указанные антифибротические препараты не обладают известной иммуномодулирующей активностью, поэтому пациентам с РА-ИЗЛ часто требуется комбинированная терапия с с/тБПВП/ГИБП для целостного подхода к заболеванию [7, 8, 61, 83]. Недавний опыт реальной клинической практики показал, что уровень удержания нинтеданиба не изменяется при его сочетании с указанными препаратами. В двух ретроспективных наблюдательных исследованиях с участием 74 и 65 пациентов с РА показатель удержания нинтеданиба в течение 1 года был очень схожим (78,4 и 76,7% соответственно) и не зависел от сочетания с сБПВП или ГИБП примерно в 80% случаев [80, 84]. Наиболее часто наблюдались желудочно-кишечные нежелательные явления, а доля пациентов, прекративших прием препарата в течение первого года, составляла менее 20%, причем большинство случаев прекращения приема происходило в течение первых 6 месяцев терапии. В настоящее время специальные исследования относительно пирфенидона отсутствуют, поэтому его следует предлагать только пациентам, которые не переносят нинтеданиб.

Новый антифибротический препарат – нерандомиласт был исследован в двух РПКИ 3-й фазы у пациентов с ИФЛ и ПФЛ. Среди 325 пациентов с ИВРЗ, включенных в исследование, 119 страдали РА-ИЗЛ. Интересно, что включенные в исследование пациенты могли продолжать фоновое лечение нинтеданибом и/или иммунодепрессантами, за исключением ЦФ, ТЦЗ, ММФ и РТМ. В течение 52 недель нерандомиласт замедлял прогрессирование легочного фиброза у пациентов с ПФЛ при низкой частоте нежелательных явлений. В отличие от нинтеданиба и пирфенидона, нерандомиласт продемонстрировал значимое удлинение времени до наступления летального исхода, в частности, при дозе 18 мг два раза в день [85, 86]. Ингибирование фосфодиэстеразы 4В этим препаратом потенциально вызывает антифибротические и иммуномодулирующие эффекты, в то время как предполагаемое влияние на сосудистые

эндотелиальные клетки требует дальнейшего исследования [87]. Поэтому механизм действия нерандомиласта представляется особенно актуальным при лечении ИЗЛ у пациентов с ИВРЗ.

Лечение обострения ИЗЛ

Обострение ИЗЛ (ОИЗЛ) представляет собой наиболее тяжелое осложнение РА-ИЗЛ и одну из наиболее частых причин смерти у этих пациентов наряду с онкопроцессом и инфекциями [88]. ОИЗЛ – это острое, клинически значимое ухудшение дыхательной функции, характеризующееся появлением новых распространенных альвеолярных аномалий, впервые описанных при идиопатическом фиброзе легких (ИФЛ), но встречающихся также у пациентов с ИВРЗ с фиброзным типом ИЗЛ. Частота ОИЗЛ у пациентов с ИВРЗ составляет от 3,19 до 5,77 на 100 пациенто-лет [18, 88, 89]. Краткосрочная летальность при РА-ОИЗЛ остается высокой, варьируя от 30,0 до 58,3% [88, 89].

Рациональная терапевтическая стратегия при РА-ОИЗЛ до сих пор неизвестна и основана преимущественно на лечении обострения ИЛФ [90]. Главное различие между пациентами с ИЛФ и пациентами с РА заключается в том, что последние, как правило, уже получают иммуномодулирующую терапию при возникновении ОИЗЛ; по этой причине перед определением терапевтической стратегии необходимо рассмотреть некоторые важные аспекты. В частности, всегда следует исключать причинную роль БПВП, а также возможность инфекции. Чтобы избежать риска токсического воздействия лекарственных препаратов на легкие, прием БПВП часто прекращают после постановки диагноза ОИЗЛ. Аналогичным образом обычно назначают антибиотики широкого спектра действия [90]. Однако выраженные патофизиологические воспалительные процессы при РА и других ИВРЗ предполагают необходимость иммуномодулирующего лечения [88, 90].

Как правило, используется внутривенное введение ГК в высоких дозах, несмотря на отсутствие рекомендаций относительно наиболее подходящего типа, дозы или продолжительности. Предложен ряд методов лечения, включая ЦФ, циклоспорин и РТМ, в сочетании с плазмаферезом и внутривенным иммуноглобулином или без таковых, однако их эффективность не доказана [90].

В крупном ретроспективном японском исследовании комбинированное лечение ЦФ и ГК, вводимых внутривенно, не показало никаких преимуществ по сравнению с монотерапией ГК [91].

Некоторые авторы сообщают о возможной эффективности РТМ при лечении ОИЗЛ, отличного от ИЛФ, но опыт применения при РА-ОИЗЛ остается весьма ограниченным [92].

Приоритеты будущих исследований

Многие аспекты лечения при РА-ИЗЛ остаются неизученными. Естественное течение заболевания в значительной степени неизвестно из-за отсутствия надежных биомаркеров и общих показаний для скрининга ИЗЛ. Антифибротическое лечение нинтеданибом может быть полезно пациентам с прогрессирующим и часто запущенным

заболеванием легких, в то время как исследования возможных преимуществ терапии на ранней стадии не проводились. Раннее выявление прогрессирующего ИЗЛ с помощью биомаркеров, радиомикки или программного обеспечения на основе машинного обучения может улучшить терапевтическую стратегию, предполагая более строгое наблюдение и более агрессивное лечение [93].

Отсутствуют убедительные доказательства того, что контроль системного воспаления с помощью БПВП или иммунодепрессантов может замедлить прогрессирование ИЗЛ, а также что комбинированная терапия БПВП и нинтеданибом может быть более эффективной, чем монотерапия нинтеданибом.

Помимо новых антифибротических средств, в настоящее время исследуются и другие терапевтические стратегии. Среди них терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором (CAR) стала прорывом в лечении гематологических злокачественных новообразований. Если поисковые исследования подтвердят предварительные данные об эффективности CAR-Т-терапии при ИВРЗ-ИЗЛ, в будущем она может стать потенциальным вариантом лечения тяжелого и быстро прогрессирующего РА-ИЗЛ.

Выводы

Лечение РА-ИЗЛ в значительной степени по-прежнему базируется на мнении экспертов, в то время как стратегии, основанные на доказательствах, скудны или отсутствуют. Терапевтический подход является результатом междисциплинарного обсуждения, в котором участвуют как минимум ревматологи и пульмонологи и который должен учитывать как активность суставного заболевания, так и особенности легочной патологии.

В ожидании результатов специальных контролируемых исследований у пациентов с РА-ИЗЛ препаратами первого выбора для лечения артрита остаются АБА и РТМ, а также иЖАК в отдельных случаях; однако лечение поражения легких должно оцениваться *ex consilio* в каждом конкретном случае. Поэтому ведение таких сложных пациентов желательно осуществлять в специализированных центрах с участием опытных ревматологов и пульмонологов.

Список литературы / References

- Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 388 (10055): 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736 (16) 30173-8
- David M, Dieude P, Juge PA, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A review. *Respir Med Res*. 2026; 89: 101260. DOI: 10.1016/j.resmer.2026.101260
- Laria A, Lurati AM, Zizzo G, et al. Interstitial Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Practical Review. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 837133. DOI: 10.3389/fmed.2022.837133
- Насонов Е. Л., Ананьева Л. П., Авдеев С. Н. Интерстициальные заболевания легких при ревматоидном артрите: мультидисциплинарная проблема ревматологии и пульмонологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022; 60 (6): 517–534. Nasonov E. L., Ananyeva L. P., Avdeev S. N. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: A multidisciplinary problem in rheumatology and pulmonology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022; 60 (6): 517–534. (In Russ.). DOI: 10.47360/1995-4484-2022-1
- Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76 (10): 1700–1706. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211138
- Jeganathan N, Nguyen E, Sathananthan M. Rheumatoid Arthritis and Associated Interstitial Lung Disease: Mortality Rates and Trends. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18 (12): 1970–1977. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-115OC
- Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR) / American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2024; 76 (8): 1051–1069. DOI: 10.1002/acr.25348
- Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Briño García N, et al. SER-SEPAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. Part 2: Treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2022 Nov; 18 (9): 501–512. DOI: 10.1016/j.reumaec.2022.03.004

9. Crofti C, Ughi N, Scirè CA, et al. The Italian Society for Rheumatology guidelines for the treatment of patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease. *Rheumatismo*. 2026 Mar 16; 78 (1). DOI: 10.4081/rheumatismo.2025.1865
10. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Ann Rheum Dis*. 2026; 85 (1): 22–60. DOI: 10.1016/j.ard.2025.08.021
11. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, et al. The usual Interstitial pneumonia pattern in autoimmune rheumatic diseases. *BMC Pulm Med*. 2023; 23 (1): 501. DOI: 10.1186/s12890-023-02783-z
12. Song YJ, Kim H, Cho SK, et al. Risk factors of mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a single-centre prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2024; 26 (1): 137. DOI: 10.1186/s13075-024-03362-1
13. Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 9184. DOI: 10.1038/s41598-021-88734-2
14. Smolen JS, Edwards CJ, Konzeff 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 Mar 12; S0003-4967 (26) 00075-0. DOI: 10.1016/j.ard.2026.01.023
15. Cassone G, Manfredi A, Vacchi C, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2020; 9 (4): 1082. DOI: 10.3390/jcm9041082
16. Cartledge MK, Brown KK, Chaudhuri N, et al. A modified Delphi exercise in physician-perceived risk factors for drug-induced pneumotoxicity in patients with rheumatological disease. *BMC Pulm Med*. 2024 Oct 31; 24 (1): 547. DOI: 10.1186/s12890-024-03287-0
17. Lewandowska AA, Waśniowska D, Rybacki C, et al. Pulmonary Complications in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Clin Respir J*. 2025; 19 (8): e70116. DOI: 10.1111/crj.70116
18. Manfredi A, Cassone G, Luppi F, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021; 17 (5): 485–497. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1905524
19. Wells A, Devaraj A, Renzoni EA, Denton CP. Multidisciplinary Evaluation in Patients with Lung Disease Associated with Connective Tissue Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40 (2): 184–193. DOI: 10.1055/s0039-1684020
20. Narváez J, Díaz Del Campo Fontecha P, Nieto MA, et al. Treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: What is new since the 2022 SER-SEPAR recommendations? *Rheumatol Clin (Engl Ed)*. 2026; 502:104. DOI: 10.1016/j.reuma.2026.502.104
21. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, et al. Therapeutic Options for the Treatment of Interstitial Lung Disease Related to Connective Tissue Diseases. A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (2): 407. DOI: 10.3390/jcm9020407
22. Hyldgaard C, Pedersen AR, Ellingsen T, Bendstrup E. Pulmonary function trajectories in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol*. 2025; 54 (5): 339–345. DOI: 10.1080/03009742.2025.2503054
23. Coffin V, Bendstrup E, Bonniard P, et al. The case of methotrexate and the lung: Dr Jekyll and Mr Hyde. *Eur Respir J*. 2021; 57 (2): 2100079. DOI: 10.1183/13993003.00079-2021
24. Park E, Iqbal R, Giles JT, Bernstein EJ, et al. Use of methotrexate and TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a survey of rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2024; 43 (9): 3029–3032. DOI: 10.1007/s10067-024-07068-2
25. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Apr; 66 (4): 803–12. DOI: 10.1002/art.38322
26. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1; 58 (11): 1900–1906. DOI: 10.1093/rheumatology/kez337
27. Solomon DH, Glynn RJ, Aronoff E, et al. Adverse Effects of Low-Dose Methotrexate: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020; 172 (6): 369–380. DOI: 10.7326/M19-3369
28. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, et al. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol*. 2011; 36 (7): 1493–1500. DOI: 10.1007/s10067-017-3707-5
29. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021; 57 (2): 2000337. DOI: 10.1183/13993003.00337-2020
30. Ibfelt EH, Jacobsen RK, Kopp I, et al. Methotrexate and risk of interstitial lung disease and respiratory failure in rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (1): 346–352. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa327
31. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (7): 1108–1123. DOI: 10.1002/art.41752
32. Zhang Q, McDermott GC, Juge PA, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs and risk of incident interstitial lung disease among patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2024; 69: 152561. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2024.152561
33. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, et al. Expression of a tumor necrosis factor- α transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest*. 1995; 96 (1): 250–9. DOI: 10.1172/JCI118029
34. Sueoka N, Sueoka E, Miyazaki Y, et al. Molecular pathogenesis of interstitial pneumonitis with TNF- α transgenic mice. *Cytokine*. 1998; 10 (2): 124–31. DOI: 10.1006/cyto.1997.0267
35. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011; 41 (2): 256–64. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.11.002
36. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, et al. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17:319. DOI: 10.1186/s13075-015-0835-7
37. Druce KL, Iqbal K, Watson KD, et al. Mortality in patients with interstitial lung disease treated with rituximab or TNF α as a first biologic. *RMD Open*. 2017; 3 (1): e000473. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000473
38. Fassio A, Sebastiani M, Pollastri F, et al. Updated systematic literature review and meta-analysis to inform the Italian Society of Rheumatology Recommendations on the treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Autoimmun Rev*. 2025; 24 (12): 103922. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103922
39. Yuan H, Cui S, Yang L, et al. Efficacy of non-conventional synthetic DMARDs for patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2023; 9 (4): e003487. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003487
40. Frideres H, Wichman CS, Dong J, et al. Non-TNFi biologic and targeted synthetic DMARDs in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A propensity score-matched, active-comparator, new-user study. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 73: 152735. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152735
41. Boleto G, Guignabert C, Pezet Set al. T-cell costimulation blockade is effective in experimental digestive and lung tissue fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20 (1): 197. DOI: 10.1186/s13075-018-1694-9
42. Jiménez-Alvarez L, Arreola JL, Ramírez-Martínez G, et al. The effect of CTLA-4lg, a CD28/B7 antagonist, on the lung inflammation and T cell subset profile during murine hypersensitivity pneumonitis. *Exp Mol Pathol*. 2011; 91 (3): 718–22. DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.09.010
43. Fernández-Díaz C, Atienza-Mateo B, Castañeda S, et al. Abatacept in monotherapy vs combined in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis-multicentre study of 263 Caucasian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 61 (1): 299–308. DOI: 10.1093/rheumatology/keab317
44. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*. 2020; 9 (1): 277. DOI: 10.3390/jcm9010277
45. Shih PC, Wang SI, Wei JCC. Association of Abatacept With Lower Mortality Risk Compared to Rituximab in Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: An Emulated Target Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2026; 78 (3): 592–602. DOI: 10.1002/art.43332
46. Vicente-Rabanela EF, Atienza-Mateo B, Blanco R, et al. Efficacy and safety of abatacept in interstitial lung disease of rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20 (6): 102830. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102830
47. Matson SM, Baqir M, Moua T, et al. Treatment Outcomes for Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: A Real-World, Multisite Study of the Impact of Immunosuppression on Pulmonary Function Trajectory. *Chest*. 2023; 163 (4): 861–869. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.035
48. Vadillo C, Nieto MA, Romero-Bueno F, et al. Efficacy of rituximab in slowing down progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: data from the NEREA Registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59 (8): 2099–2108. DOI: 10.1093/rheumatology/keaz673
49. Vacchi C, Manfredi A, Cassone G, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Drugs Context*. 2021; 10: 2020-8-7. DOI: 10.7573/dic.2020-8-7
50. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Prieto-Peña D, et al. Rituximab in the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Experience from a Single Referral Center and Literature Review. *J Clin Med*. 2020; 9 (10): 3070. DOI: 10.3390/jcm9103070
51. Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandan-Giri A, et al. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (178): 178ra40. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005580
52. Numajiri H, Kuzumi A, Fukasawa T, et al. B Cell Depletion Inhibits Fibrosis via Suppression of Profibrotic Macrophage Differentiation in a Mouse Model of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73 (11): 2086–2095. DOI: 10.1002/art.41798
53. Krishna Boppana T, Mittal S, Madan K, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Arch Rheumatol*. 2024; 39 (2): 317–329. DOI: 10.46497/ArchRheumatol.2024.10199
54. Kelly CA, Nisar M, Arthanari S, et al. Rheumatoid arthritis related interstitial lung disease – improving outcomes over 25 years: a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60 (4): 1882–1890. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa577
55. Narváez J, Robles-Pérez A, Molina-Molina M, et al. Real-world clinical effectiveness of rituximab rescue therapy in patients with progressive rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50 (5): 902–910. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.08.008
56. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56 (8): 1348–1357. DOI: 10.1093/rheumatology/kez072
57. Bousaik E, Montazeri Aliabadi H. «Do We Know Jack» About JAK? A Closer Look at JAK/STAT Signaling Pathway. *Front Oncol*. 2018; 8: 287. DOI: 10.3389/fonc.2018.00287
58. Ma X, Chen R, Liu X, et al. Effects of mafine on JAK-STAT signaling transduction pathways in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013; 10 (3): 442–8. DOI: 10.4314/ajtcam.v10i3.10
59. Milara J, Hernandez G, Ballester B, et al. The JAK2 pathway is activated in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2018; 19 (1): 24. DOI: 10.1186/s12931-018-0728-9
60. Wang S, Liu M, Li X, et al. Canonical and non-canonical regulatory roles for JAK2 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *FASEB J*. 2022; 36 (6): e22336. DOI: 10.1096/fj.202101436R
61. Sebastiani M, Manfredi A, Croci S, et al. Rheumatoid arthritis extra-articular lung disease: new insights on pathogenesis and experimental drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 2024; 33 (8): 815–827. DOI: 10.1080/13543784.2024.2376567
62. Liu Y, Hu M, Fan G, et al. Effect of Baricitinib on the epithelial-mesenchymal transition of alveolar epithelial cells induced by IL-6. *Int Immunopharmacol*. 2022; 110: 109044. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109044
63. Venerito V, Manfredi A, Carletto A, et al. Evolution of Rheumatoid-Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease in Patients Treated with JAK Inhibitors: A Retrospective Exploratory Study. *J Clin Med*. 2023; 12 (3): 957. DOI: 10.3390/jcm12030957
64. Tardella M, Di Carlo M, Carotfi M, et al. A retrospective study of the efficacy of JAK inhibitors or abatacept on rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. *Inflammopharmacology*. 2022; 30 (3): 705–712. DOI: 10.1007/s10787-022-00936-w
65. Serrano-Combarro A, Atienza-Mateo B, Martín-Gutiérrez A, et al. Baricitinib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: a literature review and national multicentre study of 72 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2025; 64 (10): 5471–5480. DOI: 10.1093/rheumatology/keaf314
66. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Radiological evaluation of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept or JAK inhibitors for 1 year. *Respir Investig*. 2023; 61 (3): 359–363. DOI: 10.1016/j.resinv.2023.02.007
67. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Janus kinase inhibitors in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2024; 23 (10): 103636. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103636
68. Nishii Y, Okamoto M, Zaizen Y, et al. Successful Treatment of a Patient with Drug-Refractory Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease with Upadacitinib: A Case Report. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59 (11): 1960. DOI: 10.3390/medicina59111960
69. Lv Y, Zhang G, Kong D, Jiang W. Filgotinib Improves Experimental Pulmonary Fibrosis by Modulating JAK1/STAT3/SOCS3/IL-17A Signaling. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2025; 136 (4): e70012. DOI: 10.1111/bcpt.70012
70. Sunaga A, Inoue T. Successful treatment of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease with filgotinib: a case report on janus kinase 1 inhibition. *Respirol Case Rep*. 2024; 12 (9): e70023. DOI: 10.1002/rcr2.70023

71. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls T, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tocilizumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022; 386 (4): 316–326. DOI: 10.1056/NEJMoa2109927
72. Shih PC, Zou QH, Lai CC, et al. Mortality and medical utilization in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: A real-world, large-scale retrospective study comparing Janus kinase inhibitors and tumor necrosis factor inhibitors. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 71: 152636. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152636
73. Suzuki K, Akiyama M, Kaneko Y. Long-term efficacy of sarilumab on the progression of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: the KEIO-RA cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2025; 43 (3): 451–458. DOI: 10.55563/clinexp/rheumatol/pc2kq1
74. Otsuji N, Sugiyama K, Owada T, et al. Safety of Tocilizumab on Rheumatoid Arthritis in Patients with Interstitial Lung Disease. *Open Access Rheumatol*. 2024; 16: 127–135. DOI: 10.2147/OARRR.S462662
75. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (3): 542.
76. Sebastiani M, Manfredi A, Cassone G, et al. Interstitial lung disease is associated to infections of lower respiratory tract in immunocompromised rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2017; 35 (3): 542.
77. Simon TA, Suissa S, Skovron ML, et al. Infection 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; 64: 152313. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152313
78. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 381 (18): 1718–1727. DOI: 10.1056/NEJMoa1908681
79. Juge PA, Hayashi K, McDermott GC, et al. Effectiveness and tolerability of antifibrotics in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2024; 64: 152312. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152312
80. Afienza-Mateo B, Serrano-Combarro A, Loarce Martos J, et al. Real-world evidence of the antifibrotic nintedanib in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease. National multicenter study of 74 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2025; 72: 152710. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2025.152710
81. Narváez J, Aguilar-Coll M, Roig-Kim M, et al. Efficacy, safety, and tolerability of antifibrotic agents in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2025; 24 (6): 103804. DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103804
82. Solomon JJ, Danoff SK, Woodhead FA, et al. Safety, tolerability, and efficacy of pifenidone in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Respir Med*. 2023; 11 (1): 87–96. DOI: 10.1016/S2213-2600 (22) 00260-0
83. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации РФ 2024. *Rheumatoid Arthritis. Clinical Guidelines of the Russian Federation* 2024. URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%80%D0%B5%D0%B2%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%B8%D0%B4%D0%BD%D1%8B%D0%B9-%D0%B0%D1%80%D1%82%D1%80%D0%B8%D1%82-%D0%BA%D1%80-%D1%80%D1%84-2024/18506?ysc lid=mofm0318zx688943843/> (дата обращения: 25.04.2026).
84. Sebastiani M, Lepri G, Iannone C, et al. Nintedanib in Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease: Real-World Safety Profile and Risk of Side Effects and Discontinuation. *J Rheumatol*. 2025; 52 (5): 420–425. DOI: 10.3899/jrheum.2024-0976
85. Maher TM, Assassi S, Azuma A, et al. Nerandomilast in Patients with Progressive Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025; 392(22):2203–2214. DOI: 10.1056/NEJMoa2503643
86. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, et al. Nerandomilast in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2025; 392 (22): 2193–2202. DOI: 10.1056/NEJMoa2414108
87. Reininger D, Fundel-Clemens K, Mayr CH, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: Effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2024; 181 (23): 4766–4781. DOI: 10.1111/bph.17303
88. Luppi F, Sebastiani M, Salvarani C, et al. Acute exacerbation of interstitial lung disease associated with rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022; 18 (2): 85–96. DOI: 10.1038/s41584-021-00721-z
89. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, et al. Acute exacerbation of interstitial lung diseases secondary to systemic rheumatic diseases: a prospective study and review of the literature. *J Thorac Dis*. 2019; 11 (4): 1621–1628. DOI: 10.21037/jtd.2019.03.28
90. Luppi F, Manfredi A, Faverio P, et al. Treatment of acute exacerbation in interstitial lung disease secondary to autoimmune rheumatic diseases: More questions than answers. *Autoimmun Rev*. 2024; 23 (12): 103668. DOI: 10.1016/j.autrev.2024.103668
91. Nakamura K, Ohbe H, Ikeda K, et al. Intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: A propensity-matched analysis using a nationwide inpatient database. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51 (5): 977–982. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.07.008
92. León Román F, Pintado-Cort B, García-Casado D, et al. Rituximab for the treatment of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *RMD Open*. 2023; 9 (3): e003479. DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003479
93. Sebastiani M, Luppi F, Bendstrup E. Developments and Challenges in Treating Rheumatoid Arthritis-Related Interstitial Lung Disease: From Pathogenesis to Treatment Opportunities. *Drugs*. 2026; 86 (3): 287–299. DOI: 10.1007/s40265-025-02282-x

Статья поступила / Received 27.04.2026
Получена после рецензирования / Revised 28.04.2026
Принята в печать / Accepted 28.04.2026

Сведения об авторах

Белов Борис Сергеевич, д.м.н., зав. лабораторией ревматоидного артрита и коморбидных инфекций. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Муравьева Наталья Валерьевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматоидного артрита и коморбидных инфекций. ORCID ID: 0000-0003-4327-6720

Седельникова Мария Андреевна, врач 3-го ревматологического отделения. ORCID: 0009-0003-7319-8345

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Россия

Автор для переписки: Белов Борис Сергеевич. E-mail: belovbor@yandex.ru

Для цитирования: Белов Б. С., Муравьева Н. В., Седельникова М. А. Ревматоидный артрит и интерстициальные заболевания легких: современные подходы к терапии. *Медицинский алфавит*. 2026; (12): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-49-56>

About authors

Belov Boris S., Dr Med Sci (habil.), head of the Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Muravyeva Natalia V., PhD Med Sc, Senior Researcher at Laboratory of Rheumatoid Arthritis and Comorbid Infections. ORCID: 0000-0003-4327-6720

Sedelnikova Marija A., physician of the 3rd Rheumatology Dept. ORCID: 0009-0003-7319-8345

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Corresponding author: Belov Boris S. belovbor@yandex.ru

For citation: Belov B. S., Muravyeva N. V., Sedelnikova M. A. Rheumatoid arthritis and interstitial lung diseases: modern approaches to therapy. *Medical alphabet*. 2026; (12): 49–56. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-12-49-56>

