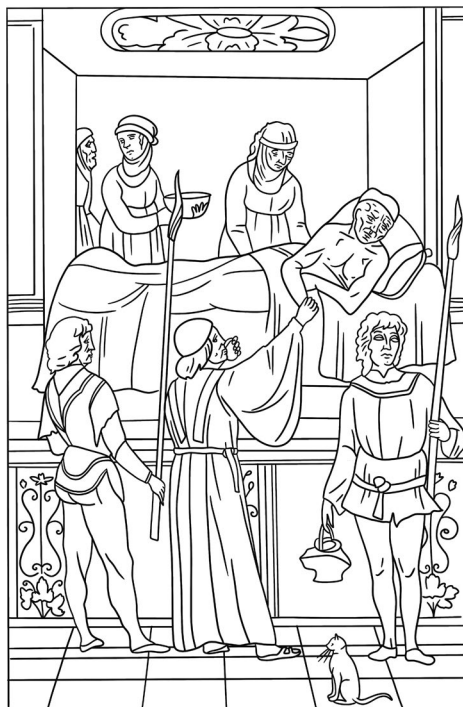


TER-ARKHIV.RU

ISSN 0040-3660 (PRINT)  
ISSN 2309-5342 (ONLINE)



# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В 1923 ГОДУ

ТОМ 97

—  
5.2025

CONSILIUM | OmniDoctor  
MEDICUM

«Терапевтический архив» –  
научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал.  
Выходит 12 раз в год.  
Основан в 1923 году.

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: Ядро РИНЦ, Web of Science (Current  
Contents Connect, BIOSIS Previews, Russian Science  
Citation Index – RSCI), Web of Science Core Collection  
(Science Citation Index Expanded), MEDLINE/  
PubMed, Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat,  
Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

Решением Высшей аттестационной комиссии  
(ВАК) Министерства образования и науки РФ  
журнал «Терапевтический архив» включен в Пе-  
речень ведущих рецензируемых научных жур-  
налов и изданий, выпускаемых в Российской  
Федерации, в которых рекомендована публи-  
кация основных результатов диссертационных  
исследований на соискание ученых степеней док-  
тора и кандидата наук.

Учредитель: ООО «Терапевт 92»

Издатель: ООО «Консилиум Медикум»  
Адрес издателя: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Отдел рекламы и маркетинга:  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 313)  
[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Адрес редакции: 125252, Россия,  
Москва, ул. Алабяна, д. 13, корп. 1

По вопросам публикаций:  
[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)  
+7 (495) 098-03-59 (доб. 337)

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-  
жет не совпадать с мнением редакции. К публи-  
кации принимаются только статьи, подготовленные  
в соответствии с правилами для авторов. Направляя  
статью в редакцию, авторы принимают условия до-  
говора публичной оферты. С правилами для авто-  
ров и договором публичной оферты можно ознако-  
миться на сайте: [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru). Полное или частичное  
воспроизведение материалов, опубликованных  
в журнале, допускается только с письменного разре-  
шения издателя.

Индекс в каталоге «Пресса России»  
43069 для индивидуальных подписчиков

Подписано в печать: 29.05.2025  
Формат 60×90 1/8. Общий тираж 5 300 экз.  
Свободная цена

Адрес типографии:  
ООО «Тверской Печатный Двор»  
170100, Тверь, ул. Московская, 82/13а, к. 14

# ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ

ТОМ 97

5.2025

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



Президиумом РАМН  
«Терапевтический архив»  
награжден медалью  
С.П. Боткина



На XIII Международной  
профессиональной выставке «Пресса»  
журнал удостоен Знака отличия  
«Золотой фонд прессы»

## Вопросы ревматологии

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор И.Е. ЧАЗОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

С.А. БОЙЦОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
И.В. ЖИРОВ, д.м.н., проф. (ответственный секретарь)  
И.В. МАЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
В.В. МАЛЕЕВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
С.В. МОИСЕЕВ, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.  
Е.Л. НАСОНОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.  
А.И. ПАРФЕНОВ, д.м.н., проф. (заместитель главного редактора)  
В.В. ФОМИН, чл.-кор. РАН, д.м.н., проф.  
А.Г. ЧУЧАЛИН, акад. РАН, д.м.н., проф.  
М.В. ШЕСТАКОВА, акад. РАН, д.м.н., проф.

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. АМЕТОВ (Москва), Г.П. АРУТЮНОВ (Москва),  
Д.С. БОРДИН (Москва), Я.М. ВАХРУШЕВ (Ижевск),  
Е.В. ВОЛЧКОВА (Москва), С.П. ГЛАНЦЕВ (Москва),  
В.П. ЗАЙЦЕВ (Москва), Р.С. КАРПОВ (Томск),  
В.Н. КОВАЛЕНКО (Киев), А.В. КРАВЧЕНКО (Москва),  
Л.П. МЕНДЕЛЕЕВА (Москва), В.А. НЕВЗОРОВА (Владивосток),  
А.И. ПАЛЬЦЕВ (Новосибирск), Е.Н. ПАРОВИЧНИКОВА (Москва),  
К.А. ПАШКОВ (Москва), В.И. ПОДЗОЛКОВ (Москва),  
В.А. РЕШЕТНИКОВ (Москва), А.И. СИНОПАЛЬНИКОВ (Москва),  
А.В. СТАРОДУБОВА (Москва), Е.А. ТРОШИНА (Москва),  
А.С. ТРУХМАНОВ (Москва), Р.А. ХАЛЬФИН (Москва),  
Е.И. ШМЕЛЕВ (Москва), В.О. ЩЕПИН (Москва),  
J.P. GISBERT (Мадрид, Испания), R. KREUTZ (Берлин, Германия),  
M. LEJA (Рига, Латвия), K. NARKIEWICZ (Гданьск, Польша),  
M. TOMASZEWSKI (Манчестер, Великобритания)

**“Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.)**

is a peer-reviewed medical scientific  
and practical Journal.

Published 12 times a year.

Founded in 1923.

The Journal is indexed in Russian Science Citation  
Index, Web of Science (Current Contents Connect,  
BIOSIS Previews, Russian Science Citation Index –  
RSCI), Web of Science Core Collection (Science  
Citation Index Expanded), MEDLINE/PubMed,  
Scopus, Embase, CrossRef, DOAJ, WoldCat, Index  
Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory.

By the decision of Higher Attestation Commission  
of the Russian Ministry of Education and Science the  
Journal “Terapevticheskii Arkhiv” (Ter. Arkh.) includ-  
ed in the List of Leading Peer-reviewed Scientific  
Journals published in the Russian Federation in which  
publishing the main results of dissertation research  
for scientific degrees of Candidate of Sciences and  
Doctor of Sciences is recommended.

Founder: Terapevt 92

Publisher: Consilium Medicum

Publisher's address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

**CONSILIUM  
MEDICUM**

Sales Department:

+7 (495) 098-03-59 (ext. 313)

[a.antonova@omnidocor.ru](mailto:a.antonova@omnidocor.ru)

Editorial Office address:

13k1 Alabiana st., Moscow, Russia

For publications:

[editor@ter-arkhiv.ru](mailto:editor@ter-arkhiv.ru)

+7 (495) 098-03-59 (ext. 337)

The editors are not responsible for the content of ad-  
vertising materials. The author's point of view may not  
coincide with the opinion of the editorial board. Only  
articles prepared in accordance with the rules for au-  
thors are accepted for publication. By sending an article  
to the editor, the authors accept the terms of the public  
offer agreement. The rules for authors and the public of-  
fer agreement can be found on the website [ter-arkhiv.ru](http://ter-arkhiv.ru).  
Full or partial reproduction of materials published in the  
Journal is allowed only with the written permission of  
the publisher.

Catalogue “Pressa Rossii”

43069 for individual subscribers

Signed to print: 29.05.2025

Format 60×90 1/8. The total circulation

is 5 300 copies.

Free price

Printing House:

Tverskoi Pechatnyi Dvor

82/13a-b14 Moskovskaya st., Tver, Russia

# TERAPEVTICHESKII ARKHIV

**VOLUME 97**

**5.2025**

MONTHLY SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



*“Therapeutic Archive” was awarded  
the S.P. Botkin Medal by Presidium  
of the RAMS*



*At the XIII International professional  
exhibition “Press”, the Journal was awarded  
the “The Golden Fund of the Press” Badge  
of Distinction*

## Issues of rheumatology

### EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief I.E. CHAZOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS**

S.A. BOYTSOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

I.V. ZHIROV, M.D., Ph.D., Professor (Executive Secretary)

I.V. MAEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

V.V. MALEEV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

S.V. MOISEEV, Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

E.L. NASONOV, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

A.I. PARFENOV, M.D., Ph.D., Professor (Deputy Chief Editor)

V.V. FOMIN, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS

A.G. CHUCHALIN, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

M.V. SHESTAKOVA, M.D., Ph.D., Professor, Academician of RAS

### EDITORIAL COUNCIL

A.S. AMETOV (Moscow), G.P. ARUTYUNOV (Moscow),

D.S. BORDIN (Moscow), Ya.M. VAKHRUSHEV (Izhevsk),

E.V. VOLCHKOVA (Moscow), S.P. GLIANTSEV (Moscow),

V.P. ZAITSEV (Moscow), R.S. KARPOV (Tomsk),

V.N. KOVALENKO (Kiev), A.V. KRAVCHENKO (Moscow),

L.P. MENDELEEVA (Moscow), V.A. NEVZOROVA (Vladivostok),

A.I. PALTSEV (Novosibirsk), E.N. PAROVICHNIKOVA (Moscow),

K.A. PASHKOV (Moscow), V.I. PODZOLKOV (Moscow),

V.A. RESHETNIKOV (Moscow), A.I. SINOPALNIKOV (Moscow),

A.V. STARODUBOVA (Moscow), E.A. TROSHINA (Moscow),

A.S. TRUKHMANOV (Moscow), R.A. HALFIN (Moscow),

E.I. SHMELEV (Moscow), V.O. SHEPIN (Moscow),

J.P. GISBERT (Madrid, Spain), R. KREUTZ (Berlin, Germany),

M. LEJA (Riga, Latvia), K. NARKIEWICZ (Gdansk, Poland),

M. TOMASZEWSKI (Manchester, Great Britain)

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

## EDITORIAL ARTICLE

**Е.Л. Насонов**

Достижения фармакотерапии  
иммуновоспалительных ревматических  
заболеваний в XXI веке

**401 Evgeny L. Nasonov**

Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory  
rheumatic diseases in the 21st century

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

**К.В. Сахарова, С.О. Красненко, А.Е. Димитрева,  
Ш.Ф. Эрдес**

Частота и клинико-лабораторные особенности  
анкилозирующего спондилита со вторичным  
АА-амилоидозом

**412 Ksenia V. Sakharova, Svetlana O. Krasnenko,  
Anastasia E. Dimitreva, Shandor F. Erdes**

Frequency and clinical and laboratory features  
of ankylosing spondylitis with secondary  
AA-amyloidosis

**А.В. Наумов, А.В. Унковский, Н.О. Ховасова,  
Д.К. Фокеев, А.В. Колесникова**

Комбинированная терапия обострений болевого  
синдрома при остеоартрите не фиксированными  
комбинациями

**419 Anton V. Naumov, Aleksey V. Unkovskiy,  
Natalia O. Khovasova, Danila K. Fokeev,  
Anastasia V. Kolesnikova**

Combination therapy for exacerbations of pain  
in osteoarthritis with non-fixed combinations

**О.В. Добровольская, М.В. Козырева, Н.В. Демин,  
Н.В. Торопцова**

Мочевая кислота и состояние скелетных мышц  
у женщин с ревматоидным артритом

**427 Olga V. Dobrovolskaya, Maria V. Kozyreva,  
Nikolay V. Demin, Natalia V. Toroptsova**

Uric acid and skeletal muscle status in females  
with rheumatoid arthritis

**Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина,  
Е.А. Стребкова, Е.П. Шарапова, Н.М. Савушкина,  
К.М. Михайлов, С.И. Глухова, О.Г. Алексеева,  
Д.М. Кудинский, Н.В. Демин,  
Е.Ю. Самаркина, А.М. Лила**

Взаимосвязь витамина D и остеоартрита

**434 Natalia G. Kashevarova, Liudmila I. Alekseeva,  
Elena A. Taskina, Ekaterina A. Strebkova,  
Evgenia P. Sharapova, Natalya M. Savushkina,  
Kirill M. Mikhaylov, Svetlana I. Glukhova,  
Olga G. Alekseeva, Danil M. Kudinsky,  
Nikolay V. Demin, Elena Yu. Samarkina,  
Aleksander M. Lila**

Relationship between vitamin D and osteoarthritis

**Г.И. Гриднева, Б.С. Белов, Ж.Г. Верижникова,  
Е.С. Аронова, Е.Ю. Самаркина, Т.С. Паневин,  
Т.А. Лисицына, Г.В. Лукина**

К проблеме расширенного серологического  
обследования на вирусный гепатит В у больных  
ревматоидным артритом

**443 Galina I. Gridneva, Boris S. Belov,  
Zhanna G. Verizhnikova, Evgeniia S. Aronova,  
Elena Yu. Samarkina, Taras S. Panevin,  
Tatiana A. Lisitsyna, Galina V. Lukina**

To the problem of extended serological testing for viral  
hepatitis B in rheumatoid arthritis patients

## ОБЗОРЫ

## REVIEWS

**Е.А. Трошина, Т.С. Паневин, Т.Д. Брискман**

Роль ожирения в развитии и прогрессировании  
остеоартрита: влияние медикаментозных  
и хирургических методов лечения ожирения  
на течение воспалительных заболеваний  
суставов

**449 Ekaterina A. Troshina, Taras S. Panevin,  
Tatiana D. Briskman**

The role of obesity in the development and progression  
of osteoarthritis: the influence of medical and surgical  
therapies for obesity on the course of inflammatory  
arthritis

**М.А. Громова, В.В. Цурко, А.В. Стародубова,  
О.А. Кисляк**

Особенности диеты у пациентов  
с кардиометаболическими заболеваниями  
при подагре и гиперурикемии

**455 Margarita A. Gromova, Vladimir V. Tsurko,  
Antonina V. Starodubova, Oxana A. Kislyak**

Features of diet in patients with cardiometabolic diseases  
with gout and hyperuricemia

**Д.Н. Андреев, А.Р. Хурматуллина, Д.С. Бордин,  
И.В. Маев**

Динамика распространенности инфекции  
*Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы:  
систематический обзор и метаанализ

#### КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Е.В. Резник, Ю.Ю. Голубев, Н.В. Юртаева,  
Г.Ю. Ищенко, А.П. Баранов, Т.Л. Богачева,  
М.С. Куваева, В.Н. Ларина, А.А. Баракат**

Особенности терапии пациентки  
с рецидивирующим полихондритом.  
Клиническое наблюдение

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

**С.В. Моисеев, Л.В. Лысенко (Козловская),  
С.В. Гуляев, С.Ю. Милованова,  
Л.Ю. Милованова**

Академик АМН СССР Е.М. Тареев: значение научного  
наследия для развития отечественной внутренней  
медицины (к 130-летию со дня рождения)

**463 Dmitry N. Andreev, Alsu R. Khurmatullina,  
Dmitry S. Bordin, Igor V. Maev**

Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection  
among adults in Moscow: a systematic review  
and meta-analysis

#### CASE REPORT

**471 Elena V. Reznik, Yuri Yu. Golubev,  
Natalia V. Yurtayeva, Galina Yu. Ishchenko,  
Anatoly P. Baranov, Tatiana L. Bogacheva,  
Marina S. Kuvaeva, Valentina N. Larina,  
Ahmad A. Barakat**

Treatment of a patient with relapsing polychondritis:  
Case report

#### HISTORY OF MEDICINE

**475 Sergey V. Moiseev, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya),  
Sergei V. Guliaev, Svetlana Yu. Milovanova,  
Ludmila Yu. Milovanova**

E.M. Tareev: the importance of scientific heritage  
for the development of Russian internal medicine  
(on the 130th anniversary of his birth)

# Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке

Е.А. Насонов<sup>✉</sup>

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

## Аннотация

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов иммуновоспалительных ревматических заболеваний, послужил основой для разработки в начале XXI в. более 20 генно-инженерных биологических препаратов, представляющих собой моноклональные антитела или рекомбинантные белки, блокирующих активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, а в последние годы – группы синтетических таргетных противовоспалительных препаратов, модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления, в первую очередь это ингибиторы Янус-киназ. В статье будет акцентировано внимание на достижениях фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, рассматривающихся как модели для изучения фундаментальных механизмов иммунопатологии заболеваний человека и разработки новых подходов к противовоспалительной терапии, с акцентом на вклад российской ревматологии и фармакологии в изучение этой проблемы.

**Ключевые слова:** иммуновоспалительные ревматические заболевания, генно-инженерные биологические препараты, ингибиторы Янус-киназ, CAR-T-клеточная терапия

**Для цитирования:** Насонов Е.А. Достижения фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний в XXI веке. Терапевтический архив. 2025;97(5):401–411. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

© ООО «КОНСУЛЬТИРУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

EDITORIAL ARTICLE

## Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century

Evgeny L. Nasonov<sup>✉</sup>

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

The progress achieved in deciphering the pathogenetic mechanisms of immune-mediated inflammatory rheumatic diseases (IIRDs) served as the basis for the development at the beginning of the 21st century of more than 20 biological agents, which are monoclonal antibodies or recombinant proteins that block the activity of proinflammatory cytokines and/or pathological activation of immune system cells, and in recent years, a group of synthetic targeted anti-inflammatory drugs that modulate the signaling of cytokines involved in the development of inflammation, primarily Janus kinase inhibitors. The article will focus primarily on the achievements of pharmacotherapy of inflammatory rheumatic diseases, considered as models for studying the fundamental mechanisms of immunopathology of human diseases and the development of new approaches to anti-inflammatory therapy, with an emphasis on the contribution of Russian rheumatology and pharmacology to the study of this problem.

**Keywords:** immune-inflammatory rheumatic diseases, genetically engineered biological drugs, Janus kinase inhibitors, CAR T-cell therapy

**For citation:** Nasonov EL. Advances in pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases in the 21st century. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):401–411. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203213

## Введение

В развитии воспаления, рассматриваемого как фундаментальный механизм патогенеза большой группы тяжелых распространенных хронических заболеваний человека, центральное место занимают 2 взаимосвязанных патологических процесса: аутоиммунитет и аутовоспаление [1–3]. Аутоиммунитет обусловлен дефектами иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам), ассоциируется с активацией приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител, а аутовоспаление рассматривается как патология, в основе которой лежит генетически детерминированная (или индуцированная) активация врожденного иммунитета. В рамках иммунологического «континуума» условно выделяют несколько форм аутоиммунных (АИЗ) и аутовоспалительных заболеваний (АВЗ): моногенные АВЗ, комплексные АВЗ, заболевания со «смешанным паттерном» (аутоиммунно-аутовоспалительные), полигенные АИЗ, моногенные АИЗ, объединенных об-

щим термином – «иммуновоспалительные заболевания» (immune-mediated inflammatory disease).

Особенно большой интерес привлекают иммуновоспалительные ревматические заболевания (ИВРЗ) – ревматоидный артрит (РА), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром, системная склеродермия (ССД), синдром Шегрена, системные васкулиты, связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА-СВ), идиопатические воспалительные миопатии, анкилозирующий спондилит (АС) и псориатический артрит (ПсА). В течение последнего десятилетия наблюдается тенденция к увеличению распространенности ИВРЗ в популяции [4], в том числе на фоне пандемии COVID-19 [5, 6].

ИВРЗ – гетерогенные клинико-иммунологические синдромы, различаются по спектру и выраженности клинических и патологических проявлений в пределах каждой нозологической формы, что отражает преобладание аутоиммунных или аутовоспалительных механизмов патогене-

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д-р мед наук, проф., науч. рук. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nasonov@irramn.ru

<sup>✉</sup>Evgeny L. Nasonov. E-mail: nasonov@irramn.ru; ORCID: 0000-0002-1598-8360

| Препарат                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Основные показания для класса препаратов                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Генно-инженерные биологические препараты</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                     |
| <b>Ингибиторы ФНО-α</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Инфликсимаб: химерное МАТ к ФНО-α</li><li>• Адалимумаб: человеческое МАТ к ФНО-α</li><li>• Голимумаб: человеческое МАТ к ФНО-α</li><li>• Цертолизумаба пэгол: пэгилированный Fab фрагмент МАТ к ФНО-α</li><li>• Этанерцепт: рекомбинантный ФНО-рецептор, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG</li></ul> | РА, АС, псориаз, ПсА, ЮИА, воспалительные заболевания кишечника, передний увеит                                                     |
| <b>Ингибиторы ИЛ-6Р или ИЛ-6</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• ТЦЗ: гуманизированное МАТ к ИЛ-6 рецептору</li><li>• САР: человеческое МАТ к ИЛ-6-рецептору</li><li>• ОКЗ: гуманизированное (с присоединенным гипервариабельным участком) МАТ к ИЛ-6</li><li>• Левилимаб: человеческое МАТ к ИЛ-6-рецептору</li></ul>                                                  | РА, ЮИА, гигантоклеточный артериит, COVID-19                                                                                        |
| <b>Ингибиторы ИЛ-17</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Секукинумаб: человеческие МАТ к ИЛ-17А</li><li>• Иксекизумаб: гуманизированные МАТ к ИЛ-17А</li><li>• Нетакимаб: гуманизированные МАТ к ИЛ17А</li></ul>                                                                                                                                                | Псориаз, ПсА, АС                                                                                                                    |
| <b>Ингибиторы ИЛ-23</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Гуселькумаб: человеческие МАТ к ИЛ-23 (субъединице р19)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                      | Псориаз, ПсА                                                                                                                        |
| <b>Ингибиторы ИЛ-12/ИЛ-23</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Устекинумаб: человеческие МАТ к субъединице р40 ИЛ-12 и ИЛ-23</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                | Псориаз, ПсА                                                                                                                        |
| <b>Блокаторы костимуляции Т-клеток</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• АБЦ: рекомбинантный CTLA4, конъюгированный с Fc-фрагментом IgG</li></ul>                                                                                                                                                                                                                               | РА, ПсА, ЮИА                                                                                                                        |
| <b>Деплеция CD20 В-клеток</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• РТМ: химерные МАТ к CD20 В-клеток</li><li>• Ацеллбия: химерные МАТ к CD20 В-клеток</li></ul>                                                                                                                                                                                                           | РА, СКВ, АНЦА-васкулиты, другие системные аутоиммунные ревматические заболевания, вульгарная пузырчатка, другие ИВЗ (off-label use) |
| <b>Ингибиторы ИЛ-1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Анакинра: рекомбинантный рецепторный антагонист ИЛ-1</li><li>• Канакинумаб: человеческое МАТ к ИЛ-1β</li></ul>                                                                                                                                                                                         | Системные аутовоспалительные заболевания у детей и взрослых                                                                         |
| <b>Модуляторы функции В-клеток</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• БЛМ: человеческое МАТ к BAFF (BlyS)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                          | СКВ                                                                                                                                 |
| <b>Ингибиторы ИФН-1</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• АФМ: человеческое МАТ к ИФН-AR1</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                              | СКВ                                                                                                                                 |
| <b>Ингибиторы JAK</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Тофацитиниб (JAK1/3)</li><li>• Барицитиниб (JAK1/2)</li><li>• Упадацитиниб (JAK1)</li></ul>                                                                                                                                                                                                            | РА, псориаз, ПсА, АС (упадацитиниб), язвенный колит (тофацитиниб), атопический дерматит                                             |

за, но имеют общие клинические и патологические характеристики, отражающие наличие общих этиологических (триггерных) факторов, генетических и молекулярно-биологических механизмов патогенеза [7–10]. Клинической манифестации ИВРЗ предшествует «бессимптомный» (латентный) период, проявляющийся развитием субклинического (low grade) воспаления, спектра специфических (аутоиммунных), в первую очередь гиперпродукции аутоантител, и неспецифических (воспалительных) клинико-лабораторных нарушений [11, 12].

Прогресс, достигнутый в расшифровке патогенетических механизмов ИВРЗ, послужил основой для разработки

в начале XXI в. более 20 генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), представляющих собой моноклональные антитела (МАТ) или рекомбинантные белки, которые блокируют активность провоспалительных цитокинов и/или патологическую активацию клеток иммунной системы, а в последние годы – группы синтетических таргетных противовоспалительных препаратов, модулирующих сигнализацию цитокинов, участвующих в развитии воспаления, в первую очередь ингибиторов Янус-киназ (Janus kinase – JAK) [13–17] (**табл. 1**).

Изучение клинических и иммунологических эффектов фармакотерапии ИВРЗ позволило получить новые

сведения о потенциальных патогенетических мишенях, таксономической иерархии цитокинов в рамках фено- и эндотипического многообразия этой патологии и механизмов развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) [7, 8, 18, 19].

Концепция «Лечение до достижения цели» (Treat to target) ведения пациентов с РА и другим ИВРЗ направлена на достижение ремиссии [20] и основана на комбинации ГИБП с метотрексатом, обладающим синергическими механизмами действия с ГИБП и подавляющим их иммуногенность (синтез антилекарственных антител) [21]. При РА активная противовоспалительная терапия в период «предболезни» позволяет замедлить развитие РА [22].

Важное место в иммунопатогенезе ИВРЗ, в первую очередь хронических артритов, занимает фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) – прототип плеотропного провоспалительного цитокина [23], с ингибции которого с использованием МАТ к ФНО- $\alpha$  (инфликсимаба) 25 лет назад началась эра применения ГИБП для лечения ИВРЗ: в начале РА, а затем спондилоартритов (СпА) [24]. У истоков этой проблемы стоят выдающийся английский ученый Марк Фельдман и Равиндер Майни, удостоенные престижной премии Ласкера, которые сформулировали концептуальную идею о том, что блокирование одного провоспалительного цитокина (ФНО- $\alpha$ ) оказывает глобальный противовоспалительный эффект, связанный с нарушением синтеза других важнейших провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-6, 1, 8 и др.

ИЛ-6 функционирует как аутокринный, паракринный и гормоноподобный «регулятор» разнообразных нормальных и патологических биологических процессов, напрямую или опосредованно участвующих в иммунопатогенезе ИВРЗ, развитии коморбидной патологии и злокачественных новообразований (ЗНО) [25, 26]. Разработка и внедрение в клиническую практику МАТ к ИЛ-6Р – тоцилизумаба (ТЦЗ), а затем сарилумаба (САР) – так же, как и ингибиторы ФНО- $\alpha$ , относится к числу крупнейших достижений в лечении ИВРЗ в начале XXI в. Наряду с РА получены данные об эффективности МАТ к ИЛ-6 при многих иммуновоспалительных заболеваниях, включая васкулиты крупных сосудов, ревматическую полимиалгию [27], интерстициальное заболевание легких у пациентов с ССД, а также при критических состояниях, таких как синдром высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome), потенциально смертельное осложнение клеточной иммунотерапии с использованием химерного рецептора антигена (chimeric antigen receptor – CAR) Т-клеток, НЛР, возникающие на фоне иммунотерапии ЗНО, основанной на ингибировании иммунных контрольных точек (immune check-points – ИКТ), и при COVID-19-ассоциированном гипервоспалительном синдроме. Привлекает внимание роль ИЛ-6 в развитии депрессивных расстройств, сердечно-сосудистой патологии (атеросклеротического поражения сосудов) [28], метаболических нарушений, ЗНО, что открывает перспективы для применения ингибиторов ИЛ-6 для лечения многих заболеваний человека.

Гиперпродукция провоспалительного цитокина ИЛ-1 $\beta$ / $\alpha$ , рассматриваемого в качестве ключевого медиатора аутовоспаления, во многом определяет «перекрест» между аутовоспалительными и аутоиммунными процессами, а также развитие атеросклеротического поражения сосудов, характерного для ИВРЗ [29, 30]. ИЛ-1 рассматривается как ключевой медиатор субтипа системных АВЗ, так называемых инфламмасоматий, которые представляют собой гетерогенную группу наследственных (ауто-

мно доминантных или аутосомно рецессивных) моногенных и комплексных ИВРЗ, выражающихся характерным фенотипическим набором клинических проявлений (лихорадкой, серозитом, кожной сыпью, васкулопатией и др.). Подавление провоспалительных эффектов ИЛ-1 с использованием ГИБП (МАТ к ИЛ-1 $\beta$  и рекомбинантного рецепторного антагониста ИЛ-1) является эффективным методом лечения моно- и полигенных системных АВЗ: болезни Стилла у детей (системного ЮИА) и взрослых и идиопатического рецидивирующего перикардита [31–33]. Лечение МАТ к ИЛ-1 $\beta$  (канакинумабом) ассоциируется со снижением риска кардиоваскулярных осложнений в общей популяции пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов, что подтверждает роль воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза [34].

Другим представителем семейства ИЛ-1 является ИЛ-18, рассматриваемый как важный медиатор большой группы тяжелых потенциально смертельных гипервоспалительных синдромов, определяемых как «ИЛ-18-опатии» (IL-18opathies), таких как гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), синдром активации макрофагов, COVID-19-ассоциированный гипервоспалительный синдром [35, 36]. Для лечения этой патологии разработаны рекомбинантный ИЛ-18-связывающий белок (tadekinig-alfa), а также полностью человеческие МАТ к ИЛ-18, которые проходят клиническую апробацию при болезни Стилла взрослых, ГЛГ и других гипервоспалительных синдромах.

Важное значение в иммунопатогенезе ИВРЗ придают Т-хелпер (helper – Th)17-типу иммунного ответа, характеризующегося гиперпродукцией цитокинов семейства ИЛ-17 и ИЛ-23 [37, 38]. Применение ингибиторов ИЛ-17 и ИЛ-23 совершило прорыв в лечении СпА, ПсА и имеет перспективы в лечении других ИВРЗ. Предполагается, что активация оси «ИЛ-17/ИЛ-23» имеет патогенетическое значение при определенных клинко-иммунологических субтипах ИВРЗ, характеризующихся преобладанием ИЛ-17-зависимых механизмов [39].

Регуляция Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между костимуляторными и коингибиторными сигналами, так называемыми ИКТ. Ключевой механизм костимуляции заключается в связывании мембранного белка кластера дифференцировки (cluster of differentiation – CD) 28 на мембране Т-клеток с CD80/CD86 на антигенпрезентирующих клетках. Наиболее эффективный ингибиторный сигнал индуцируется гликопротеином цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 – CTLA-4), который, связываясь с CD80/86 с более высокой аффинностью, чем CD28, тормозит неконтролируемую активацию Т-эффекторных клеток. Абатацепт (АБЦ) представляет собой гибридную белковую молекулу, состоящую из внеклеточного домена CTLA-4, связанного с модифицированным Fc-фрагментом иммуноглобулина (Ig)G1 [40]. Значительный вклад в международные рандомизированные клинические исследования, касающиеся эффективности АБЦ при РА, внесли сотрудники ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» [41, 42].

В спектре иммунопатологических механизмов, лежащих в основе развития ИВРЗ, особое значение играет патологическая активация В-клеточного иммунитета, проявляющаяся гиперпродукцией аутоантител, которые индуцируют развитие воспаления и повреждение тканей [43, 44]. В настоящее время В-клетки рассматриваются как важнейшие мишени фармакотерапии ИВРЗ и многих других АИЗ [43]. Анти-В-клеточная терапия включает несколько препаратов: МАТ к CD20 В-клеток, МАТ к другим

В-клеточным мембранным молекулам (CD19, CD22), мАТ, блокирующие В-клеточные цитокины, низкомолекулярные ингибиторы протеосом, мАТ к CD38 плазматических клеток (ПК), ингибиторы внутриклеточных сигнальных молекул В-клеток.

Химерные мАТ к CD20 В-клеток (ритуксимаб – РТМ), разработанные в 1997 г. для лечения В-клеточной фолликулярной лимфомы, с успехом применяются в клинической практике (off-label use) для лечения более 200 АИЗ (по более чем 100 показаниям), представленных в 17 медицинских специальностях [45]. Российские ревматологи одними из первых стали широко использовать РТМ как препарат 1-й линии для лечения РА и других ИВРЗ [46]. Этому способствовало создание сети центров терапии ГИБП и активное участие в международном европейском регистре CERERRA (Collaborative European REgister for Rituximab in RA), включавшем большую группу (более 1500) российских пациентов с РА, получавших лечение РТМ [47, 48]. Наряду с РТМ разработаны другие типы мАТ, вызывающие более выраженную деплецию В-клеток. К ним относятся окрелизумаб (ocrelizumab) и офатумумаб (ofatumumab), которые продемонстрировали эффективность у пациентов с СКВ с резистентностью к РТМ [49].

Препарат белимумаб (БЛМ), представляющий собой человеческие мАТ (IgG1 $\lambda$ ) к В-клеточному активационному фактору (B-cell activating factor – BAFF), является первым таргетным ГИБП, специально разработанным для лечения СКВ [50, 51]. Напомним, что BAFF, известный также как стимулятор В-лимфоцитов (B lymphocyte stimulator – BlyS), относится к числу важных медиаторов цитокиновой регуляции функциональной активности, пролиферации и дифференцировки В-клеток. Применение БЛМ при СКВ способствует достижению и поддержанию ремиссии, снижению потребности в терапии глюкокортикоидами и риска необратимых органных повреждений. В программе BLISS-76, результаты которой послужили основанием для регистрации БЛМ для лечения СКВ, принимали участие российские ревматологические центры (Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля) [52]. Обсуждается эффективность последовательного применения РТМ и БЛМ (так называемая В-клеточная таргетная комбинированная терапия) [51, 53, 54], обоснованием для проведения которой являются частично перекрывающиеся и синергичные механизмы действия этих препаратов. Изучаются эффективность БЛМ в виде монотерапии или в комбинации с РТМ при синдроме Шегрена, АНЦА-СВ, миастении, РА, иммунной тромбоцитопении, криоглобулинемическом васкулите, антифосфолипидном синдроме и других заболеваниях [51].

В ряду достижений инновационной терапии ИВРЗ особое место занимает создание препаратов нового класса синтетических препаратов – ингибиторов JAK (так, 2022 г. ознаменован их 10-летним успешным применением в ревматологии) [17]. Ингибиторы JAK классифицируются как таргетные препараты, молекулярные механизмы действия которых заключаются в модуляции внутриклеточной сигнализации более 50 цитокинов, которые, связываясь с клеточными цитокиновыми рецепторами типов I и II, интегрированными с молекулами сигнального пути JAK/STAT, участвуют в регуляции иммунного ответа, воспаления, гемопоэза, адипогенеза и клеточной пролиферации. Глобальные и избирательные иммуномодулирующие эффекты ингибиторов JAK обосновывают их высокую эффективность при широком круге ИВЗ [17, 55]. Например, при СпА ингибиторы JAK обладают сходной эффективностью с ГИБП,

использующимися для лечения ПсА (мАТ к ФНО- $\alpha$ , ИЛ-17 и ИЛ-23) и АС (мАТ к ФНО- $\alpha$  и ИЛ-17). Представляют интерес данные о выраженном антиинфициционном эффекте ингибиторов JAK, только частично зависимом от подавления воспаления. По нашему мнению, разработка ингибиторов JAK в XXI в. внесла не менее значимый вклад в развитие фармакотерапии воспалительных заболеваний, чем открытие глюкокортикоидов в середине XX в.

Среди разнообразных механизмов иммунопатогенеза ИВРЗ особое внимание привлечено к нарушениям регуляции синтеза интерферона (ИФН) I типа (ИФН- $\alpha/\beta$  и др.) [56], связанным с дефектами клиренса нуклеиновых кислот, высвобождающихся из подвергнутых апоптозу клеток и NETозу (neutrophil extracellular traps) нейтрофилов, приводя к формированию интерфероногенных иммунных комплексов. Расшифровка этого механизма иммунопатогенеза ИВРЗ (в первую очередь СКВ) послужила основанием для разработки нового подхода к фармакотерапии СКВ, связанного с применением препарата анифролумаба (АФМ), представляющего собой человеческие мАТ к IgG1, блокирующие ИФН-AR1 (interferon alpha and beta receptor subunit 1) [57]. Материалы рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ) свидетельствуют об эффективности АФМ при СКВ и подтверждают концепцию о существовании ИФН-1-опосредованного субтипа этого заболевания.

Данные о роли ИФН-1 в патогенезе ИВРЗ послужили основанием для расширения показаний к применению ингибиторов JAK, блокирующих сигнализацию ИФН-1: JAK1, нерецепторная тирозин-протеинкиназа (non-receptor tyrosine-protein kinase – TYK2) и ИФН- $\gamma$  (JAK1, JAK2) [17], что определяет перспективы применения ингибиторов JAK при широком круге ИВРЗ, патогенетически связанных с ИФН-1 [58].

Внедрение ГИБП в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами ИВРЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения. Снижение стоимости лечения эффективными, но дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов с ИВРЗ является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое применение которых в клинической практике стало возможно благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП. В настоящее время в мире зарегистрировано большое число биоаналогов ГИБП, включая ингибиторы ФНО- $\alpha$ , РТМ, ТЦЗ [59].

При ИВРЗ (РА и СпА) лечение ГИБП с разными механизмами действия обладает примерно одинаковой эффективностью, однако ремиссия достигается только у 50–70% пациентов, а 5–20% больных резистентны к проводимой терапии. Следует также подчеркнуть, что у пациентов, достигших ремиссии, отмена терапии ГИБП, как правило, приводит к обострению заболевания [60]. Существуют варианты течения (или субтипы) ИВРЗ, при которых достижение не только ремиссии, но и клинически значимого снижения активности воспаления и замедления прогрессирования заболевания не представляется возможным, несмотря на использование всего арсенала терапевтических методов, которыми располагает современная ревматология. В клиническом контексте эта проблема обсуждается в рамках концепции резистентных (difficult-to-

treat) форм ИВРЗ [60, 61]. Предполагается, что недостаточная эффективность фармакотерапии ИВРЗ, затрудняющая реализацию концепции «Лечение до достижения цели», связана с эмпирическим (субъективным) назначением терапии (по принципу проб и ошибок – trial-and-error), а также преобладанием невоспалительных механизмов боли, по крайней мере при РА и СпА [61, 62]. В идеале в основе назначения терапии при ИВРЗ должен лежать системный анализ клинических, иммуногенетических и биологических маркеров, позволяющий прогнозировать ответ на лечение и риск развития НЛР [63]. Прогресс молекулярной биологии, фармакогенетики, биоинформатики, машинного обучения создал предпосылки для индивидуализации терапии РА в рамках концепции персонифицированной (personalized), или прецизионной (precision), медицины, основанной на применении мультиплексных технологий для определения цитокинов и профиля синтеза аутоантител, омиксных технологий, исследования мРНК, фенотипирования единичных иммунных клеток в крови и тканях, искусственного интеллекта и др. [64–66]. Наиболее доступным подходом к выбору эффективного препарата является анализ спектра аутоантител. Например, при РА РТМ и АБЦ более эффективны у пациентов с серопозитивными (по аутоантителам) субтипами заболевания, при СКВ эффективность БЛМ ассоциируется с обнаружением антинуклеарных антител, а при системных васкулитах РТМ более эффективен у пациентов с АНЦА. Секвенирование тотальной РНК (bulk RNA-seq) для анализа экспрессии генов в синовиальных биоптатах, полученных от пациентов с РА (программа PEAC – Pathobiology of Early Arthritis Cohort), позволило использовать новые данные, касающиеся патогенетических механизмов заболевания и эффективности проводимой терапии [67]. Другое направление персонифицированной терапии ИВРЗ связано с оценкой ИФН-автографа (interferon gene signature), отражающего активацию ИФН-1-регулируемых генов [58]. Имеются данные об ассоциации между результатами терапии и исходно высокими значениями ИФН-автографа – эффективностью АФМ при СКВ и ССД, резистентностью к РТМ при РА, эффективностью ингибиторов ФНО- $\alpha$ , ТЦЗ и АБЦ при РА.

Для выбора потенциальных мишеней фармакотерапии ИВРЗ привлекают возможности адаптации менделевской рандомизации, представляющей собой метод оценки причинно-следственных связей между модифицируемыми или генетическими факторами риска и болезнями, основанный на использовании генетической информации (данных биобанков и др.). Например, по данным менделевской рандомизации и исследования однонуклеотидного полиморфизма (single nucleotide polymorphism) на популяционном уровне проксимальная ингибция ТУК2 ассоциируется со снижением риска аутоиммунных заболеваний, включая гипотиреоз, псориаз, СКВ и РА [68]. Эти данные послужили стимулом для разработки селективного аллостерического ингибитора ТУК2 (deucravacitinib), который зарегистрирован для лечения псориаза и проходит клинические исследования при гнездной алопеции, СКВ, волчаночном нефрите, язвенном колите, болезни Крона, ПсА, гнойном гидрадените [69].

Важную роль в развитии ИВРЗ играет активация системы комплемента [70]. Поэтому применение препарата экулизумаба, представляющего собой мАТ, блокирующие С5а-компонент комплемента (анафилотоксин), теоретически хорошо обосновано [71]. Новые возможности терапии, базирующиеся на ингибции активации комплемента, свя-

заны с применением синтетического антагониста С5а-рецептора авакопана, который продемонстрировал эффективность у пациентов с АНЦА-СВ [72].

Новый подход к лечению тяжелых последствий иммуновоспалительного процесса, характеризующегося развитием различных гиперовоспалительных синдромов: первичного и вторичного ГЛГ, синдрома активации макрофагов, синдрома высвобождения цитокинов, связан с блокированием ИФН- $\gamma$  [73]. Напомним, что ИФН- $\gamma$  – плеотропный цитокин, участвующий в развитии воспаления и регуляции иммунного ответа. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности мАТ к ИФН- $\gamma$  при болезни Стилла у взрослых и детей, осложненной синдромом активации макрофагов. «Пионерские» работы, касающиеся блокирования эффектов ИФН с использованием мАТ, были инициированы отечественным иммунологом профессором Семеном Владимировичем Скурковичем (Simon Skurkovich, MD, PhD), заведующим лабораторией иммунологии Центрального института гематологии и переливания крови в Москве (ныне – ФГБУ «НМИЦ гематологии») в 1974–2000 гг. Эти исследования проводились в тесной кооперации с сотрудниками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» – профессорами Я.А. Сигидиным и Г.В. Лукиной, которые впервые применили антитела к ИФН- $\gamma$  для лечения ИВРЗ [74, 75].

Одно из эффективных направлений в совершенствовании терапии ИВРЗ – репозиционирование (поиск новых показаний) для применения зарегистрированных («старых») лекарственных препаратов [76, 77] на основе как молекулярно-биологических исследований и биоинформатики, так и клинического применения лекарственных препаратов по незарегистрированным показаниям (off-label use) в виде терапии ex juvantibus. Всестороннее изучение эффектов лекарственной терапии у постели больного (в сочетании с поиском прогностических биомаркеров) составляет основу тераностики, которая определяется как направление научных исследований, объединяющее диагностику заболевания и персонифицированное лечение пациента. Адаптация «тераностического» подхода, в том числе на основе репозиционирования противовоспалительных препаратов, позволила расширить представление о ведущих механизмах, лежащих в основе патогенеза различных субтипов ИВРЗ, и природе их фенотипической гетерогенности [3]. Ярким примером успешного репозиционирования ГИБП является применение для лечения варианта АНЦА-СВ – эозинофильного грануломатоза с полиангиитом – препарата меполизумаба, представляющего собой гуманизированные мАТ к ИЛ-5, разработанные для лечения бронхиальной астмы [78].

Крупнейшее достижение фармакотерапии АИЗ связано с применением CAR-T-клеточной терапии [79–81], разработанной для лечения ЗНО. CAR представляет собой внеклеточный антигенсвязывающий домен, соединенный с внутриклеточным сигнальным доменом. В качестве мишени для CAR-T-клеточной терапии выбран CD19, который экспрессируется на В-клетках, находящихся на большинстве стадий созревания (от про-В-клеток до ранних плазмбластов), и участвует в сборке комплекса В-клеточного рецептора, необходимого для амплификации его сигнализации. Следует напомнить, что недостатком анти-В-клеточной терапии с использованием мАТ к CD20 является то, что CD20 не экспрессируется на антителопродуцирующих клетках, включая плазмбласты, короткоживущие и длительноживущие ПК, и, как следствие, мало влияет на синтез потенциально патогенных аутоантител. В отличие от мАТ, CAR-T-клетки со-

вмещают распознавание антигена и эффекторную функцию (несмотря на антителозависимую клеточно-опосредованную и комплементзависимую клеточную цитотоксичность) и активно мигрируют в органы-мишени. Это обеспечивает эффективную деpleцию В-клеток не только в кровяном русле, но и в лимфоидных органах и тканях. Получены данные об успешном применении CD19 CAR-T-клеточной терапии у пациентов с тяжелым рефрактерным волчаночным нефритом, а также при идиопатических воспалительных миопатиях (антисинтетазном синдроме), осложненных интерстициальным заболеванием легких, ССД и других АИЗ (вульгарной пузырчатке, миастении гравис) [82–84]. Другой подход к CAR-T-клеточной терапии связан с генерацией CAR, специфичных в отношении ВСМА (B cell-maturation antigen), экспрессирующихся на ПК, который по эффективности сходен с CD19 CAR-T-клетками [85].

Наряду с CAR-T-клетками изучается возможность применения для лечения ИВРЗ так называемых В-клеточных энгейджерных (engaging) антител (bispecific T cell engager – BiTEs), представляющих собой биспецифические антитела, связывающиеся с С3-эпсилон-субъединицей Т-клеточного рецептора и CD19-молекулой В-клеток [49, 86]. При связывании с Т-клетками BiTEs индуцируют высвобождение белков (перфорина, гранзима), вызывающих апоптоз В-клеток. Недавно получены данные об эффективности BiTE (blinatumomab) у пациентов с резистентным РА [87] и ССД [88].

Перспективный подход к элиминации ПК связан с применением МАТ к CD38 (мембранный белок ПК) – даратумумаба (daratumumab), который вызывает деpleцию злокачественных ПК у пациентов со множественной миеломой [89].

Несмотря на большие успехи в диагностике и лечении ИВРЗ, приведшие к существенному улучшению прогноза у многих пациентов, фундаментальные медицинские и социальные проблемы этой патологии, восстановление качества жизни и снижение летальности до популяционного уровня далеки от разрешения, что является мощным стимулом для разработки новых подходов к фармакотерапии. Глобальное или селективное блокирование медиаторов воспаления с использованием как стандартных (глюкокортикоидов, базисных противовоспалительных препаратов), так и инновационных (ГИБП и ингибиторов JAK) лекарственных средств нередко ассоциируется с «первичной» неэффективностью, «вторичной» резистентностью, развитием генерализованной иммуносупрессии, обострением сопутствующих коморбидных заболеваний, а иногда – с парадоксальной активацией аутоиммунного процесса. Это стимулировало разработку новой концепции терапии ИВРЗ, так называемой последовательной (sequential) иммунотерапии, включающей 3 основных уровня: контроль воспаления (лекарственная ремиссия), перезагрузка (resetting) иммунной системы посредством элиминации патогенных иммунных клеток памяти (безлекарственная ремиссия) и восстановление иммунного гомеостаза в направлении коррекции дефектов иммунорегуляции и репарации тканей (выздоровление) [90]. Реализация этой концепции основана как на поиске новых мишеней противовоспалительной терапии, разработке лекарственных форм препаратов, более селективно накапливающихся в зоне воспаления, без системных иммуносупрессивных эффектов (immunoengineering) [91], так и, наконец, активной иммуномодулирующей терапии на стадии «предболезни» у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования иммунопатологического процесса [22].

Исследования, направленные на реализацию этой концепции, только начинаются. Например, определенные перспективы имеет применение рекомбинантного ИЛ-2, нарушение синтеза и биологической активности которого имеет фундаментальное значение в развитии дефекта Т-регуляторных клеток, рассматриваемого как универсальный механизм нарушения иммунологической толерантности при АИЗ [92, 93]. Введение ИЛ-2 в низких дозах пациентам с СКВ, РА и другими АИЗ приводит к сдвигу баланса Т-клеток от эффекторного (Th17-клетки, Т-фолликулярные хелперные клетки) к Т-регуляторному фенотипу (Т-регуляторные клетки) и ассоциируется с развитием ремиссии [94].

Как уже отмечалось, регуляция Т-клеточного иммунного ответа зависит от баланса между стимуляторными и коингибиторными сигналами, которые получили название ИКТ. Наряду с CTLA-4 к ИКТ относятся белок запрограммированной клеточной гибели 1 (programmed cell death protein 1 – PD-1) и его лиганды (programmed cell death protein ligand) PD-L1 и PD-L2, взаимодействие которых в качестве интегральных компонентов периферической толерантности предохраняет ткани от потенциально патогенных эффекторных Т-клеток (Teff) [95, 96]. Разработка МАТ против PD-1 и PD-L1 – крупное достижение в лечении ЗНО в начале XXI в. Однако, поскольку PD-1 контролирует активацию аутореактивных Т-клеток, их ингибция ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, что определяется как иммуноопосредованные нежелательные реакции (immune related adverse events). В то же время развитие хронического воспаления при РА и, вероятно, других ИВРЗ характеризуется гиперэкспрессией PD-1 на клетках синовиальной ткани (коррелирует с активностью воспаления) и Th-клетках, которые наряду с В-клетками участвуют в формировании третичных лимфоидных структур. Это послужило основанием для разработки нового подхода к лечению РА, связанного с использованием гуманизированных МАТ (peresolimab), активирующих экспрессию PD-1 («агонисты» PD-1) [97]. Материалы РПКИ (фазы II) свидетельствуют о том, что лечение данными МАТ приводит к снижению активности РА. Обсуждаются перспективы применения агонистов PD-1 для лечения других АИЗ [98].

В настоящее время большой вклад в разработку методов фармакотерапии ИВРЗ вносят отечественные ученые и биофармацевтические компании. Крупным достижением явилась разработка гуманизированных МАТ к ИЛ-6 – олокизумаб (ОКЗ, «Р-ФАРМ», Россия), которые в отличие от классических ингибиторов ИЛ-6 (ТЦЗ, САР) специфически связываются не с ИЛ-6-рецептором, а с самим ИЛ-6 [99]. По данным международных РПКИ (в рамках программ CREDO-1, CREDO-2 и CREDO-3) фазы III и открытой фазы этих исследований, ОКЗ зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения РА [100–102]. Особый интерес представляет разработка и регистрация нового рекомбинантного ингибитора ИЛ-1 – гофликицепта (goflicicept), который продемонстрировал эффективность у пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом [103].

Несколько перспективных инновационных препаратов и биоаналогов ГИБП для лечения ИВРЗ разработаны компанией «БИОКАД» (Россия) [104]. Особое значение имеет создание биоаналога анти-В-клеточного препарата РТМ – Ацеллбия, который по эффективности и безопасности не уступает оригинальному препарату [105, 106]. Учитывая фундаментальную роль ИЛ-6-зависимого воспаления в развитии ИВРЗ, значительным достижением

следует считать создание препарата левелимаб (мАТ к ИЛ-6Р), который имеет определенные преимущества перед оригинальным препаратом этого класса – ТЦЗ – в связи с более низкой иммуногенностью, менее выраженной способностью индуцировать как антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность, так и комплементзависимую клеточную цитотоксичность, большей продолжительностью полужизни в кровяном русле. Это позволяет классифицировать левелимаб как «био-улучшенный» (bio-better) аналог ТЦЗ [107]. Для лечения ПсА и АС разработаны мАТ к ИЛ-17А (нетакимаб), которые по эффективности не уступают оригинальным мАТ к ИЛ-17А (секукинумабу, иксекизумабу), что подтверждается метаанализами метаанализов соответствующих РПКИ [108].

Одно из самых крупных достижений российской фармакологии, молекулярной биологии и ревматологии связано с разработкой концепции таргетирования аутореактивных Т-клеток для лечения АИЗ, увенчавшейся созданием мАТ, распознающих характерный генный мотив CDR3 вариабельного участка  $\beta$ -цепи (TRBV9) CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, которые при АС связываются с HLA-B\*27-клетками, презентующими антиген [109]. Установлено, что мАТ к TRBV9 (BCD-180, сенипутуг) вызывают деплецию аутореактивных СВ8<sup>+</sup>-Т-клеток и тем самым прерывают развитие воспаления при АС. В исследовании (фазы II), в которое включены 260 пациентов с активным СпА, отмечена достоверная положительная динамика индекса ASAS40 (доля пациентов, достигших 40% улучшения по критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society) на фоне лечения

BCD-180 по сравнению с плацебо (24 нед) и других параметров, отражающих эффективность противовоспалительной терапии [110].

## Заключение

Прогресс биологии и медицины создал предпосылки для адаптации и переноса достижений фундаментальных биомедицинских исследований в клиническую практику в направлении расширения возможностей персонализированной терапии ИВРЗ, что, в свою очередь, создаст условия для коренного улучшения здоровья и увеличения продолжительности жизни пациентов, страдающих этими тяжелыми заболеваниями.

**Раскрытие интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The author declares that he has no competing interests.

**Вклад автора.** Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Author's contribution.** The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The author declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

АБЦ – абатацепт  
 АВЗ – аутовоспалительное заболевание  
 АИЗ – аутоиммунное заболевание  
 АНЦА-СВ – системный васкулит, связанный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами  
 АС – анкилозирующий спондилит  
 АФМ – анифролумаб  
 БЛМ – белимуаб  
 ГИБП – генно-инженерный биологический препарат  
 ГЛГ – гемафагоцитарный лимфогистиоцитоз  
 ЗНО – злокачественное новообразование  
 ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания  
 ИКТ – иммунная контрольная точка  
 ИЛ – интерлейкин  
 ИФН – интерферон  
 мАТ – моноклональное антитело  
 НЛР – нежелательная лекарственная реакция  
 ОКЗ – олокизумаб  
 ПК – плазматическая клетка  
 ПсА – псориатический артрит  
 РА – ревматоидный артрит  
 РПКИ – рандомизированное плацебо-контролируемое исследование  
 РТМ – ритуксимаб  
 САР – сарилумаб

СКВ – системная красная волчанка  
 СпА – спондилоартрит  
 ССД – системная склеродермия  
 ТЦЗ – тоцилизумаб  
 ФНО – фактор некроза опухоли  
 ЮИА – ювенильный идиопатический артрит  
 BAFF (B-cell activating factor) – В-клеточный активационный фактор  
 BiTE (bispecific T cell engager) – биспецифическое моноклональное антитело  
 BlyS (B lymphocyte stimulator) – стимулятор В-лимфоцитов  
 CAR (chimeric antigen receptor) – химерный рецептор антигена  
 CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки  
 CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4  
 Ig (immunoglobulin) – иммуноглобулин  
 JAK (Janus kinase) – Янус-киназа  
 PD (programmed cell death protein) – белок запрограммированной клеточной гибели  
 PD-L (programmed cell death protein ligand) – лиганд белка запрограммированной клеточной гибели  
 Th (T helper) – Т-хелпер  
 TYK2 (non-receptor tyrosine-protein kinase) – нерецепторная тирозин-протеинкиназа

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med.* 2006;3(8):e297. DOI:10.1371/journal.pmed.0030297
- Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, et al. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(10):585-95. DOI:10.1038/s41584-021-00652-9
- Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
- Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: A population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet.* 2023;401(10391):1878-90. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00457-9
- Chang R, Yen-Ting Chen T, Wang SI, et al. Risk of autoimmune diseases in patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023;56:101783. DOI:10.1016/j.eclinm.2022.101783

6. Насонов Е.Л. Пандемия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) и аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(1):32-54 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and autoimmune rheumatic diseases: Outcomes and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(1):32-54 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-32-54
7. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*. 2015;278(4):369-95. DOI:10.1111/joim.12395
8. Schett G, McInnes IB, Neurath MF. Reframing immune-mediated inflammatory diseases through signature cytokine hubs. *N Engl J Med*. 2021;385(7):628-39. DOI:10.1056/NEJMr1909094
9. van Wesemael TJ, Huizinga TWJ, Toes REM, an der Woude D. From phenotype to pathophysiology – Placing rheumatic diseases in an immunological perspective. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(3):e166-7. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00369-6
10. Monteleone G, Moscardelli A, Colella A, et al. Immune-mediated inflammatory diseases: Common and different pathogenic and clinical features. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103410. DOI:10.1016/j.autrev.2023.103410
11. Bieber K, Hundt JE, Yu X, et al. Autoimmune pre-disease. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103236. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103236
12. Насонов Е.Л. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):277-94 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-277-294
13. Насонов Е.Л., ред. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. М.: ИМА-Пресс, 2013 [Nasonov EL, red. Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita. Moscow: IMA-Press, 2013 (in Russian)].
14. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):175-87. DOI:10.1136/annrheumdis-2017-211555
15. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-409-419
16. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Соловьев С.К., Попкова Т.В. Системная красная волчанка и антифосфолипидный синдром: вчера, сегодня, завтра. *Терапевтический архив*. 2023;95(5):365-74 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Solovyev SK, Popkova TV. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: Past, present, future. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(5):365-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.05.202246
17. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В. Ингибиторы Янус-киназы при иммуновоспалительных заболеваниях: 10 лет клинической практики в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):131-48 [Nasonov EL, Korotaeva TV. Janus kinase inhibitors in immunoinflammatory diseases: 10 years of clinical practice in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):131-48 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-131-148
18. Barturen G, Beretta L, Cervera R, et al. Moving towards a molecular taxonomy of autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):75-93. DOI:10.1038/nrrheum.2017.220. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):180. DOI:10.1038/nrrheum.2018.23
19. Cho JH, Feldman M. Heterogeneity of autoimmune diseases: pathophysiologic insights from genetics and implications for new therapies. *Nat Med*. 2015;21(7):730-8. DOI:10.1038/nm.3897
20. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631-7. DOI:10.1136/ard.2009.123919
21. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421-33 [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421-33 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-421-433
22. Deane KD. Rheumatoid arthritis: prediction of future clinically-apparent disease, and prevention. *Curr Opin Rheumatol*. 2024;36(3):225-34. DOI:10.1097/BOR.0000000000001013
23. Siegmund D, Wajant H. TNF and TNF receptors as therapeutic targets for rheumatic diseases and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(9):576-91. DOI:10.1038/s41584-023-01002-7
24. Feldmann M, Maini RN, Soriano ER, et al. 25 years of biologic DMARDs in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(12):761-6. DOI:10.1038/s41584-023-01036-x
25. Kishimoto T, Kang S. IL-6 revisited: From rheumatoid arthritis to CAR T cell therapy and COVID-19. *Annu Rev Immunol*. 2022;40:323-48. DOI:10.1146/annurev-immunol-101220-023458
26. Насонов Е.Л., Лиля А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):590-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-590-599
27. Насонов Е.Л., Сатыбалдыев А.М., Оттева Э.Н., и др. Фармакотерапия гигантоклеточного артериита и ревматической полимиалгии: перспективы применения моноклональных антител к интерлейкину 6. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(4):348-64 [Nasonov EL, Satybaldyev AM, Otteva EN, et al. Pharmacotherapy of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Prospects for the use of monoclonal antibodies to interleukin 6. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(4):348-64 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-348-364
28. Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease. *Circ Res*. 2021;128(11):1728-46. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077
29. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77 [Nasonov EL, Eliseev MS. Role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):60-77 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-60-77
30. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(10):612-32. DOI:10.1038/s41584-019-0277-8
31. Broderick L, Hoffman HM. IL-1 and autoinflammatory disease: Biology, pathogenesis and therapeutic targeting. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(8):448-63. DOI:10.1038/s41584-022-00797-1
32. Насонов Е.Л., Файст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(6):645-65 [Nasonov EL, Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(6):645-65 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-643-663
33. Насонов Е.Л., Сукмарова З.Н., Попкова Т.В., Белов Б.С. Проблемы иммунопатологии и перспективы фармакотерапии идиопатического рецидивирующего перикардита: применение ингибитора интерлейкина 1 (Анакинра). *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(1):47-61 [Nasonov EL, Sukmarova ZN, Popkova TV, Belov BS. Problems of immunopathology and prospects for pharmacotherapy of idiopathic recurrent pericarditis: Using an interleukin 1 inhibitor (Anakinra). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(1):47-61 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-47-61
34. Насонов Е.Л., Попкова Т.В. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(5):465-73 [Nasonov EL, Popkova TV. Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis: Contribution to and lessons of rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(5):465-73 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-465-473
35. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Интерлейкин 18 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях и COVID-19. *Научно-*

- но-практическая ревматология. 2022;60(2):195-204 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Interleukin 18 in Immune-mediated rheumatic diseases and COVID-19. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):195-204 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-195-204
36. Landy E, Carol H, Ring A, Canna S. Biological and clinical roles of IL-18 in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(1):33-47. DOI:10.1038/s41584-023-01053-w
  37. Насонов Е.Л., Коротаева Т.В., Дубинина Т.В., Лиля А.М. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):400-6 [Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: New horizons. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):400-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-400-406
  38. Zwicky P, Unger S, Becher B. Targeting interleukin-17 in chronic inflammatory disease: A clinical perspective. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20191123. DOI:10.1084/jem.20191123
  39. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Коротаева Т.В., и др. Роль интерлейкина 17 в патогенезе ревматоидного артрита. Есть ли перспективы применения ингибиторов ИЛ-17? *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):165-80 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Korotaeva TV, et al. The role of interleukin 17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Are there any prospects for the use of IL-17 inhibitors? *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):165-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-165-180
  40. Насонов Е.Л. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):522-41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522-41 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-522-541
  41. Genovese MC, Covarrubias A, Leon G, et al. Subcutaneous abatacept versus intravenous abatacept: A phase IIb noninferiority study in patients with an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):2854-64. DOI:10.1002/art.30463
  42. Genovese MC, Pacheco-Tena C, Covarrubias A, et al. Longterm safety and efficacy of subcutaneous abatacept in patients with rheumatoid arthritis: 5-year results from a phase IIb trial. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1085-92. DOI:10.3899/jrheum.170344
  43. Lee DSW, Rojas OL, Gommerman JL. B cell depletion therapies in autoimmune disease: Advances and mechanistic insights. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(3):179-99. DOI:10.1038/s41573-020-00092-2
  44. Насонов Е.Л., ред. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. М.: ИМА-пресс, 2012 [Nasonov EL, red. *Anti-V-kletochnaia terapiia v revmatologii: fokus na rituksimab*. Moscow: IMA-Press, 2013 (in Russian)].
  45. Mostkowska A, Rousseau G, Raynal NJ. Repurposing of rituximab biosimilars to treat B cell mediated autoimmune diseases. *FASEB J*. 2024;38(5):e23536. DOI:10.1096/fj.202302259RR
  46. Ананьева Л.П., Соловьев С.К., Бекетова Т.В., и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: Efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):495-506 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-495-506
  47. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of disease-modifying antirheumatic drug co-therapy with methotrexate and leflunomide in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients: Results of a 1-year follow-up study from the CERERRA collaboration. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(3):374-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200003
  48. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:50. DOI:10.1186/s13075-016-0951-z. Erratum in: *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):144. DOI:10.1186/s13075-016-1048-4
  49. Robinson WH, Fiorentino D, Chung L, et al. Cutting-edge approaches to B-cell depletion in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1454747. DOI:10.3389/fimmu.2024.1454747
  50. Stohl W, Hilbert DM. The discovery and development of belimumab: The anti-BLyS-lupus connection. *Nat Biotechnol*. 2012;30(1):69-77. DOI:10.1038/nbt.2076
  51. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Лиля А.М. Белимумаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):367-83 [Nasonov EL, Popkova TV, Lila AM. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-83 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-367-383
  52. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, et al.; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377(9767):721-31. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61354-2
  53. Wise LM, Stohl W. Belimumab and rituximab in systemic lupus erythematosus: A tale of two B cell-targeting agents. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:303. DOI:10.3389/fmed.2020.00303
  54. Меснянкина А.А., Соловьев С.К., Александрова Е.Н., и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Soloviyev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with genetically engineered biological drugs in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):281-8 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-281-288
  55. Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: New evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(2):139-60. DOI:10.1136/ard-2023-223850
  56. Насонов Е.Л., Авдеева А.С. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):452-61 [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immunoinflammatory rheumatic diseases associated with type I interferon: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):452-61 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2019-452-461
  57. Насонов Е.Л., Авдеева А.С., Попкова Т.В. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):537-46 [Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: Prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to type I interferon receptor). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):537-46 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-537-546
  58. Cooles FAH, Isaacs JD. The interferon gene signature as a clinically relevant biomarker in autoimmune rheumatic disease. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e61-72. DOI:10.1016/S2665-9913(21)00254-X
  59. Насонов Е.Л. Биоаналоги в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(6):628-40 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-628-640
  60. Насонов Е.Л., Олюнин Ю.А., Лиля А.М. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-263-271
  61. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17-33. DOI:10.1038/s41584-020-00541-7
  62. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы и значение персонализированной медицины. *Терапевтический архив*. 2012;84(5):5-9 [Nasonov EL. Rheumatoid arthritis: Problems and significance of personalized medicine. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2012;84(5):5-9 (in Russian)].

63. Felten R, Mertz P, Sebbag E, et al. Novel therapeutic strategies for autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103612. DOI:10.1016/j.drudis.2023.103612
64. Lin CMA, Cooles FAH, Isaacs JD. Precision medicine: the precision gap in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(12):725-33. DOI:10.1038/s41584-022-00845-w
65. Guthridge JM, Wagner CA, James JA. The promise of precision medicine in rheumatology. *Nat Med*. 2022;28(7):1363-71. DOI:10.1038/s41591-022-01880-6
66. Laigle L, Chadli L, Moingeon P. Biomarker-driven development of new therapies for autoimmune diseases: Current status and future promises. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(3):305-14. DOI:10.1080/1744666X.2023.2172404
67. Lewis MJ, Barnes MR, Blighe K, et al. Molecular portraits of early rheumatoid arthritis identify clinical and treatment response phenotypes. *Cell Rep*. 2019;28(9):2455-70.e5. DOI:10.1016/j.celrep.2019.07.091
68. Yuan S, Wang L, Zhang H, et al. Mendelian randomization and clinical trial evidence supports TYK2 inhibition as a therapeutic target for autoimmune diseases. *EBioMedicine*. 2023;89:104488. DOI:10.1016/j.ebiom.2023.104488
69. Morand E, Merola JF, Tanaka Y, et al. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(4):232-40. DOI:10.1038/s41584-024-01093-w
70. Holers VM. Complement therapeutics are coming of age in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(8):470-85. DOI:10.1038/s41584-023-00981-x
71. Насонов Е.Л., Решетняк Т.М., Алекберова З.С. Тромботическая микроангиопатия в ревматологии: связь тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):4-14 [Nasonov EL, Reshetnyak TM, Alekberova ZS. Thrombotic microangiopathy in rheumatology: A link between thrombosis and autoimmunity. *Tерапевтический Архив (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):4-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000697
72. Kimoto Y, Horiuchi T. The complement system and ANCA associated vasculitis in the era of anti-complement drugs. *Front Immunol*. 2022;13:926044. DOI:10.3389/fimmu.2022.926044
73. De Benedetti F, Principe G, Bracaglia C, et al. Targeting interferon- $\gamma$  in hyperinflammation: Opportunities and challenges. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(11):678-91. DOI:10.1038/s41584-021-00694-z
74. Skurkovich SV, Klinova EG, Eremkina EI, Levina NV. Immunosuppressive effect of anti-interferon serum. *Nature*. 1974;247(5442):551-2. PMID:4818554
75. Skurkovich SV, Loukina GV, Sigidin YA, Skurkovich BS. Successful first-time use of antibodies to interferon-gamma alone and combined with antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$  to treat rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, psoriatic arthritis, Behcet's syndrome). *Int J Immunother*. 1998;14:23-32.
76. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32-52. DOI:10.1038/s41584-019-0337-0
77. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, et al. Pirmohamed M. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41-58. DOI:10.1038/nrd.2018.168
78. Бекетова Т.В., Арсеньев Е.В. Интерлейкин 5 – новая мишень для терапии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(3):321-9 [Beketova TV, Arseniev EV. Interleukin-5 is a new target in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(3):321-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-321-329
79. Schett G, Mackensen A, Mougiakakos D. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *Lancet*. 2023;402(10416):2034-44. DOI:10.1016/S0140-6736(23)01126-1
80. Chung JB, Brudno JN, Borie D, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T cell therapy for autoimmune disease. *Nat Rev Immunol*. 2024;24(11):830-45. DOI:10.1038/s41577-024-01035-3
81. Насонов Е.Л., Румянцев А.Г., Самсонов М.Ю. Фармакотерапия аутоиммунных ревматических заболеваний – от моноклональных антител к CAR-T-клеткам: 20 лет спустя. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):262-79 [Nasonov EL, Rumyantsev AG, Samsonov MYu. Pharmacotherapy of autoimmune rheumatic diseases – from monoclonal antibodies to CAR T cells: 20 years later. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):262-79 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-262-279
82. Müller F, Taubmann J, Bucci L, et al. CD19 CAR T-Cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *N Engl J Med*. 2024;390(8):687-700. DOI:10.1056/NEJMoa2308917
83. Ohno R, Nakamura A. Advancing autoimmune rheumatic disease treatment: CAR-T Cell Therapies – Evidence, safety, and future directions. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;67:152479. DOI:10.1016/j.semarthrit.2024.152479
84. Wang X, Wu X, Tan B, et al. Allogeneic CD19-targeted CAR-T therapy in patients with severe myositis and systemic sclerosis. *Cell*. 2024;187(18):4890-904.e9. DOI:10.1016/j.cell.2024.06.027
85. Hagen M, Bucci L, Böltz S, et al. BCMA-targeted T-cell-engager therapy for autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2024;391(9):867-9. DOI:10.1056/NEJMc2408786
86. Shah K, Leandro M, Cragg M, et al. Disrupting B and T-cell collaboration in autoimmune disease: T-cell engagers versus CAR T-cell therapy? *Clin Exp Immunol*. 2024;217(1):15-30. DOI:10.1093/cei/uxae031
87. Bucci L, Hagen M, Rothe T, et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med*. 2024;30(6):1593-601. DOI:10.1038/s41591-024-02964-1
88. Subklewe M, Magno G, Gebhardt C, et al. Application of blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T-cell engager, in treating severe systemic sclerosis: A case study. *Eur J Cancer*. 2024;204:114071. DOI:10.1016/j.ejca.2024.114071
89. Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, et al. Daratumumab for autoimmune diseases: A systematic review. *RMD Open*. 2023;9(4):e003604. DOI:10.1136/rmdopen-2023-003604
90. Ramírez-Valle F, Maranville JC, Roy S, Plenge RM. Sequential immunotherapy: towards cures for autoimmunity. *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(7):501-24. DOI:10.1038/s41573-024-00959-8. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2024;23(9):723. DOI:10.1038/s41573-024-01016-0
91. McBride DA, Jones RM, Bottini N, Shah NJ. The therapeutic potential of immunoengineering for systemic autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(4):203-15. DOI:10.1038/s41584-024-01084-x
92. Zhang R, Miao J, Zhu P. Regulatory T cell heterogeneity and therapy in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2021;20(5):102715. DOI:10.1016/j.autrev.2020.102715
93. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Авдеева А.С., Рубцов Ю.П. Т-регуляторные клетки при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(4):430-7 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Avdeeva AS, Rubtsov YuP. T-regulatory cells in rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(4):430-7 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2014-430-437
94. Zhang R, Zhao Y, Chen X, et al. Low-dose IL-2 therapy in autoimmune diseases: An update review. *Int Rev Immunol*. 2024;43(3):113-37. DOI:10.1080/08830185.2023.2274574
95. Fife BT, Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1217:45-59. DOI:10.1111/j.1749-6632.2010.05919.x
96. Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):5-9 [Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: Rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(1):5-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-5-9
97. Tuttle J, Drescher E, Simón-Campos JA, et al. A phase 2 trial of peresolimab for adults with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;388(20):1853-62. DOI:10.1056/NEJMoa2209856
98. Feng Y, Deyanat-Yazdi G, Newburn K, et al. PD-1 antibody interactions with Fc gamma receptors enable PD-1 agonism to inhibit T cell activation – therapeutic implications for autoimmunity. *J Autoimmun*. 2024;149:103339. DOI:10.1016/j.jaut.2024.103339
99. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. DOI:10.17925/RMD.2023.2.1.17
100. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled

- by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(4):469-79. DOI:10.1136/annrheumdis-2021-219876
101. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;387(8):715-26. DOI:10.1056/NEJMoa2201302
  102. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(12):1661-8. DOI:10.1136/ard-2022-222630
  103. Myachikova VY, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM, et al. Treatment of Idiopathic recurrent pericarditis with goflikcept: Phase II/III study results. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(1):30-40. DOI:10.1016/j.jacc.2023.04.046
  104. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-10 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-201-210
  105. Насонов Е.Л., Зоннова Е.В., Иванова О.Н., и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаба (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование Biora). *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase iii comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and Mabthera®) in rheumatoid arthritis (the Biora study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):510-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2016-510-519
  106. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Зоннова Е.В., и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: results of phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):351-9 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-351-359
  107. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Гайдукова И.З., и др. Эффективность и безопасность применения левилимаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом: результаты II фазы исследования AURORA. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):141-51 [Mazurov VI, Zotkin EG, Gaydukova IZ, et al. Efficacy and safety of levilimab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: Results of phase II AURORA study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):141-51 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2021-141-151
  108. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Саблева Н.А., и др. Сравнительная оценка клинко-экономической эффективности ингибиторов интерлейкина 17 при лечении анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(6):594-601 [Dubinina TV, Gaydukova IZ, Sableva NA, et al. Comparative pharmacoeconomic effectiveness of interleukin-17 inhibitors for the treatment of ankylosing spondylitis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2022;60(6):594-601 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-594-601
  109. Britanova OV, Lupyr KR, Staroverov DB, et al. Targeted depletion of TRBV9+ T cells as immunotherapy in a patient with ankylosing spondylitis. *Nat Med.* 2023;29(11):2731-6. DOI:10.1038/s41591-023-02613-z
  110. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Лила А.М., и др. Эффективность и безопасность препарата BCD-180, моноклонального антитела к TRBV9+ Т-лимфоцитам, у пациентов с активным рентгенологическим аксиальным спондилоартритом: результаты 36 недель рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования фазы 2 ELEFTA. *Научно-практическая ревматология.* 2024;62(1):65-80 [Nasonov EL, Mazurov VI, Lila AM, et al. Effectiveness and safety of BCD180, anti-TRBV9+ T-lymphocytes monoclonal antibody in patients with active radiographic axial spondyloarthritis: 36-week results of double-blind randomized placebo-controlled phase II clinical study ELEFTA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2024;62(1):65-80 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-65-80

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.01.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Частота и клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита со вторичным АА-амилоидозом

К.В. Сахарова✉, С.О. Красненко, А.Е. Димитрева, Ш.Ф. Эрдес

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

## Аннотация

**Цель.** Определить частоту вторичного амилоидоза в госпитальном контингенте больных анкилозирующим спондилитом (АС) и описать их клинико-лабораторные особенности.

**Материалы и методы.** Обследованы 458 больных АС. Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов. Дополнительно всем больным определяли SAA в сыворотке крови нефелометрическим методом. Пациентам с высокой лабораторной активностью на протяжении нескольких лет при отсутствии противопоказаний проводилась фиброгастродуоденоскопия с биопсией подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки.

**Результаты.** Среди 458 больных АС у 21 (4,5%) диагностировали АА-амилоидоз; частота среди мужчин – 5,6%, среди женщин – 2,6%. В 15 (3,3%) случаях АА-амилоидоз диагностировался впервые, и только у 6 (1,3%) пациентов он установлен ранее. У пациентов с АА-амилоидозом выявлялась более высокая активность заболевания по ASDAS-СРБ и скорости оседания эритроцитов. Гораздо чаще, чем в контроле, у пациентов с амилоидозом выявлялись синдесмофиты, им чаще проводилось эндопротезирование суставов. Среди больных амилоидозом имеется сильно или умеренно выраженная негативная связь возраста включения в исследование с наличием артритов, индексами BASDAI и ASDAS, которые практически не прослеживаются в контрольной группе. Ожидаемая взаимосвязь SAA с показателями активности практически не прослеживается и не различается между группами.

**Заключение.** Частота АА-амилоидоза у больных АС в специализированном ревматологическом отделении достигает 4,5%. Значительно чаще амилоидоз развивается у больных мужского пола, при ювенильном дебюте, поздней стадии и с высокой активностью заболевания. Без целенаправленного поиска вторичного амилоидоза у больных АС частота его выявления в рутинной практике составляет около 30%.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, АА-амилоидоз, вторичный амилоидоз, частота амилоидоза

**Для цитирования:** Сахарова К.В., Красненко С.О., Димитрева А.Е., Эрдес Ш.Ф. Частота и клинико-лабораторные особенности анкилозирующего спондилита со вторичным АА-амилоидозом. Терапевтический архив. 2025;97(5):412–418.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203229

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Frequency and clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis with secondary AA-amyloidosis

Ksenia V. Sakharova✉, Svetlana O. Krasnenko, Anastasia E. Dimitreva, Shandor F. Erdes

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** Pathogenesis of ankylosing spondylitis (AS) is based on long-term chronic inflammation, which can lead to the development of secondary amyloidosis.

**Aim.** To analyze the frequency of secondary amyloidosis in a hospital cohort of patients with AS and describe their clinical and laboratory features.

**Materials and methods.** Four hundred and fifty eight patients with AS were examined. Patients' disease activity and functional status were assessed according to the Russian expert recommendations. Additionally, in all patients, SAA in blood serum was determined using nephelometric method. Patients having high laboratory activity during several years underwent fibrogastroduodenoscopy and biopsy of the duodenum submucosal layer, in the absence of contraindications.

**Results.** Among 458 patients with AS, the diagnosis of AA amyloidosis was confirmed in 21 (4.5%) cases; the frequency among men was 5.6%, among women – 2.6%. In 15 (3.3%) cases, AA amyloidosis was diagnosed for the first time, and only in 6 (1.3%) patients it was diagnosed before. Patients with AA-amyloidosis had higher disease activity measured by ASDAS-CRP and higher ESR values. Patients with amyloidosis had higher frequency of syndesmophytes and they underwent joint arthroplasty more often compared to the control group. Among the patients with amyloidosis, a significant negative association was revealed between the patients' age of enrollment in the study and the presence of arthritis, the values of BASDAI and ASDAS indices. The following associations were not observed in the control group. We did not find the expected association between SAA and activity scores, these values did not differ between groups.

**Conclusion.** In a specialized rheumatology department, the frequency of AA-amyloidosis in patients with AS reaches 4.5%. Amyloidosis significantly more often develops in males, in patients with juvenile onset, in the late stage of the disease, in patients with high disease activity. Without a targeted search for secondary amyloidosis in patients with AS, its detection rate in real clinical practice is about 30%.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, AA-amyloidosis, secondary amyloidosis, frequency of amyloidosis

**For citation:** Sakharova KV, Krasnenko SO, Dimitreva AE, Erdes SF. Frequency and clinical and laboratory features of ankylosing spondylitis with secondary AA-amyloidosis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):412–418. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203229

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Сахарова Ксения Владимировна – мл. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита. E-mail: marsupilami563@gmail.com

Красненко Светлана Олеговна – врач-ревматолог лаб. аксиального спондилоартрита

Димитрева Анастасия Евгеньевна – врач-ревматолог лаб. аксиального спондилоартрита

Эрдес Шандор Федорович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. аксиального спондилоартрита

✉ Ksenia V. Sakharova. E-mail: marsupilami563@gmail.com; ORCID: 0000-0003-2486-8798

Svetlana O. Krasnenko. ORCID: 0000-0002-4505-0162

Anastasia E. Dimitreva. ORCID: 0000-0001-7353-4087

Shandor F. Erdes. ORCID: 0000-0003-3195-5187

## Введение

Анкилозирующий спондилит (АС) – хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся обязательным воспалительным поражением крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз, с частым поражением энтезисов и периферических суставов [1]. Одной из особенностей заболевания является вовлечение в воспалительный процесс, помимо опорно-двигательного аппарата, других органов и систем.

Несмотря на своевременную постановку правильного диагноза и проведение стандартной терапии даже с включением генно-инженерных биологических препаратов, у ряда пациентов развиваются серьезные осложнения, одним из которых является вторичный, или АА-амилоидоз, его исходом часто становится летальное поражение почек.

Амилоидоз – группа заболеваний, отличительным признаком которых является отложение в тканях и органах фибриллярного гликопротеида амилоида. Специфическое свойство амилоида, отличающее его от других фибриллярных белков стромы, – способность к двойному лучепреломлению (дихроизм) [2]. В основе амилоидогенеза лежит синтез большого количества нестабильных белков-предшественников, которые агрегируются с образованием амилоидной фибриллы. Ключевое значение имеет амилоидогенез основного белка-предшественника амилоида, специфичного для каждой формы амилоидоза (в настоящее время известно более 30 таких белков). Названия типов амилоида включают в себя букву А, означающую «амилоид», и обозначение конкретного фибриллярного белка амилоида – А (амилоидный А-протеин), L (легкие цепи иммуноглобулинов), TTR (транстиретин) и др. АА-амилоидоз чаще всего развивается при заболеваниях, протекающих с хроническим воспалением, как, например, ревматоидный артрит, спондилоартриты, аутовоспалительные наследственные периодические лихорадки, а также при хронических нагноениях, туберкулезе. АА-амилоид образуется из сывороточного предшественника (serum amyloid A – SAA) – острофазового белка, продуцируемого в значительных количествах в ответ на воспаление. По этой причине **АА-амилоидоз называют также реактивным или вторичным.**

Следует еще раз подчеркнуть, что амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы – SAA – посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию  $\beta$ -слоя [3]. Амилоидные фибриллы связываются с другими фрагментами, включая гликозаминогликаны и амилоидный Р-компонент сыворотки (SAP), образуя отложения, нарушающие структуру и функцию тканей и органов [4, 5]. АА – это аполипротеин плазмы крови, входящий в состав липопротеинов высокой плотности, который синтезируется гепатоцитами в результате изменения регуляции транскрипции при действии провоспалительных цитокинов [6].

Заподозрить вторичный амилоидоз у пациентов на ранних стадиях в 90% случаев возможно по наличию в клинической картине заболевания протеинурии, нефротического синдрома и/или нарушения функции почек. У части пациентов начало вторичного амилоидоза можно заподозрить по изменению лабораторных показателей: повышенному уровню креатина и мочевины, снижению клубочковой фильтрации, появлению протеинурии. В то же время известно, что субклинический АА-амилоидоз может протекать и без органичных нарушений [2].

В ранее проведенных исследованиях выявлено, что высокий уровень SAA на протяжении длительного времени служит предпосылкой для развития вторичного амилоидоза, хотя, по неизвестным причинам, амилоидоз встречается только у небольшой части пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями [7, 8]. Кроме того, при своевременной интенсификации противовоспалительной терапии у данных больных на ранних этапах может нормализоваться уровень SAA ( $<5$  мг/л), в результате чего прогноз значительно улучшается [9].

Учитывая, что характерной особенностью АС является хроническое системное воспаление, длящееся годами, при нем ожидаемо развитие вторичного амилоидоза. Однако данные по частоте вторичного амилоидоза и особенностям клинической картины АС при его развитии малочисленны и разрозненны.

По данным испанского госпитального регистра, включающего выписки из всех стационаров страны за период с 1999 по 2015 г. [10], зафиксировано примерно 60 млн госпитализаций, среди которых диагноз «спондилоартрит» (СПА) имели 107 140 больных. В свою очередь, среди выписанных больных у 860 имелся амилоидоз: 792 (0,73%) в когорте СПА и 68 (0,06%) – в когорте лиц, не имевших СПА. Заболеваемость амилоидозом с поправкой на возраст и пол составила 16,7 на 100 тыс. в год в когорте СПА и 1,4 на 100 тыс. в год – в когорте без СПА. Причем эти показатели составили 19,5 и 1,3 на 100 тыс. в год у мужчин и 12,2 и 1,7 на 100 тыс. в год у женщин в когортах СПА и не СПА соответственно. Среди больных СПА заболеваемость оказалась выше у мужчин, чем у женщин (19,5 случая против 12,2 случая на 100 тыс. в год), в то время как в когорте без СПА – ниже у мужчин, чем у женщин (1,3 случая против 1,7 случая на 100 тыс. в год). В группе больных СПА средний возраст пациентов с амилоидозом в целом составил 55,8 (SD 13,1) года, причем средний возраст постепенно увеличивался с 49,3 года (SD 12,1) в 1999 г. до 58,9 года (SD 13,1) – в 2015 г. Три четверти (75,2%) пациентов с амилоидозом – мужчины. Напротив, в когорте без СПА средний возраст пациентов с амилоидозом составил 65,5 года (SD 13,2) ( $p < 0,001$ ), и он оставался стабильным в течение периода исследования: 70,5 года (SD 6,3) в 1999 г. и 70,4 года (SD 13,2) – в 2015 г. В этой когорте 58,1% пациентов – мужчины.

В другом многоцентровом международном (22 страны-участницы) исследовании на основании рутинного обследования 4028 больных АС показано, что частота амилоидоза при данном заболевании составляет 0,2% [11]. При этом интересно отметить, что наибольшая его частота обнаружена в России – около 2%, еще в Южной Корее и Марокко составляла около 1%, а в остальных 19 участвующих в исследовании странах – практически 0%.

Более высокую частоту амилоидоза среди больных АС показали исследователи из Турции [12]. Они обследовали 730 больных, среди которых амилоидоз диагностировали у 8 (1,1%). При этом факторами риска развития вторичного амилоидоза стали пожилой возраст, большая продолжительность заболевания, высокие исходные уровни скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и Батского индекса активности АС (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index – BASDAI), а также наличие периферического артрита.

К сожалению, отечественные публикации по частоте амилоидоза при АС нам не встретились.

**Цель исследования** – определить частоту вторичного амилоидоза в госпитальном контингенте больных АС и описать их клинико-лабораторные особенности.

## Материалы и методы

В период с февраля 2020 по июнь 2021 г. во 2-е ревматологическое отделение (руководитель – кандидат медицинских наук М.М. Урумова) ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» поступили 458 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям 1984 г, в том числе 302 мужчины и 156 женщин.

Активность заболевания и функциональный статус пациентов оценивались согласно рекомендациям российских экспертов [13]. Всем пациентам проведено лабораторное и инструментальное обследование, общепринятое при диагностике и мониторинге АС. Собирался подробный анамнез, анализировались предоставленные анализы крови и мочи, выполненные ранее.

Пациентам, которые имели высокую лабораторную активность заболевания на протяжении нескольких лет (С-реактивный белок – СРБ >50 мг/л и/или СОЭ >80 мм/ч), при отсутствии противопоказаний и подписании соответствующего информированного согласия проводилась фиброгастродуоденоскопия с проведением биопсии подслизистого слоя двенадцатиперстной кишки. Далее материал, полученный при биопсии, направлялся в патоморфологическую лабораторию, где окрашивался конго красным и при обнаружении конгофилии исследовался в поляризованном свете, в котором для амилоида характерен эффект двойного лучепреломления, что обусловлено специфическим структурным свойством амилоидной фибриллы – кросс-β-складчатой конформацией. При этом только амилоидные отложения приобретают яблочно-зеленую окраску.

Дополнительно всем больным, включенным в исследование, определяли SAA в сыворотке крови нефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием коммерческих наборов реагентов. Нормальный уровень SAA составлял 5 мг/л.

Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., USA 2011). Использовались стандартные методы описательной статистики. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение многих параметров являлось отличным от нормального, для описания количественных переменных использовали методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75-й перцентили]). Взаимосвязь количественных признаков изучали с помощью рангового корреляционного анализа Спирмена. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Среди поступивших в клинику 458 больных АС у 21 (4,5%) имелось осложнение в виде АА-амилоидоза, частота среди мужчин составила 5,6%, а среди женщин – 2,6%. При этом следует отметить, что в 15 (3,3%) случаях амилоидоз диагностировался нами впервые во время госпитализации и только у 6 (1,3%) пациентов он диагностирован до поступления в клинику. Среди всех больных амилоидозом мужчины составляли 81%. Среди впервые выявленных больных мужчин оказалось 12 (80%), а женщин – 3; а среди больных, которым амилоидоз установили ранее, соотношение мужчин и женщин составляло 5:1.

Для проведения сравнительного анализа клинических особенностей больных АС и амилоидозом из общей группы отобраны пациенты (группа контроля), соответствующие по возрасту дебюта и не имевшие АА-амилоидоз (табл. 1). В эту группу вошли 93 (20,3%) пациента с АС. В обеих группах преобладали мужчины, но в основной – 81%, а в группе контроля – 58%. Пациенты не различались по возрасту начала заболевания, так как этот параметр являлся критерием отбора контрольной группы, однако пациенты с амилоидозом на момент обследования оказались старше и имели большую длительность заболевания, чем пациенты контрольной группы. У пациентов с АА-амилоидозом выявлялась более высокая активность заболевания по индексу активности АС по уровню СРБ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score – ASDAS-СРБ;  $p=0,06$ ), лабораторным показателям СОЭ ( $p=0,0001$ ) и СРБ ( $p=0,14$ ), хотя по индексу BASDAI они являлись практически идентичными. В свою очередь, хотя уровень SAA в основной группе оказался выше, эта разница не достигала уровня статистической достоверности. Гораздо чаще у пациентов из основной группы выявлялись синдесмофиты, им чаще проводилось эндопротезирование (33,3 и 2,1%), хотя значимых различий по частоте кокситов между ними не выявлено. При этом в контрольной группе чаще встречались энтезиты (82,7 и 52,3% соответственно). У больных АА-амилоидозом в дебюте заболевания чаще отмечалось ювенильное начало, а в группе контроля – дебют с развития аксиального СПА. По распространенности внескелетных проявлений в основной группе чаще встречались псориаз и воспалительные заболевания кишечника, чем в контрольной.

Также следует отметить, что среди больных вторичным амилоидозом значительно выше оказались уровни креатинина и мочевины и понижена концентрация общего белка сыворотки.

В табл. 2 представлены клинико-лабораторные особенности пациентов с АС со вторичным амилоидозом, которым диагноз осложнения выставили до или во время госпитализации в клинику.

Хотя о статистической значимости сравниваемых параметров практически не идет речи вследствие малочисленности групп, однако можно отметить, что в группе, которой амилоидоз установлен до госпитализации в клинику ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», длительность заболевания оказалась больше практически на 25%, СОЭ и креатинина – в 1,5 раза, частота энтезитов и эндопротезирования – в 2 раза, белка в общем анализе мочи – в 4 раза, а выявляемых активных очагов воспаления на магнитно-резонансной томографии (МРТ) – в 5 раз.

В свою очередь табл. 3 показывает силу ассоциативной связи между анализируемыми клиническими и лабораторными показателями в двух группах. Следует отметить, что среди больных амилоидозом имеется сильно или умеренно выраженная негативная связь возраста включения в исследование с наличием артритов (чем моложе, тем чаще встречаются артриты), индексами BASDAI и ASDAS (чем моложе пациент, тем выше активность), которые практически не прослеживаются в контрольной группе. С другой стороны, ожидаемая взаимосвязь SAA с показателями активности практически не прослеживается и не различается между группами.

## Обсуждение

АА-амилоидоз является довольно тяжелым осложнением АС, потенциально приводящим к развитию летального поражения почек, поэтому изучение данной патологии

**Таблица 1.** Сравнение клинико-лабораторных показателей больных АС с АА-амилоидозом и группы контроля

**Table 1.** Comparison of clinical and laboratory parameters of patients with ankylosing spondylitis with AA-amyloidosis and the control group

| Показатели                                                          | АС+АА-амилоидоз (n=21) | Группа контроля (n=93) | p       |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------|
| Мужчины/женщины                                                     | 17/4                   | 54/39                  | 0,08    |
| Возраст на момент начала заболевания, Ме [25; 75-й перцентили]      | 21 [16; 32]            | 21 [16; 32]            | 0,8     |
| Возраст на момент включения в исследование Ме [25; 75-й перцентили] | 50 [37; 52]            | 40 [21; 31]            | 0,7     |
| Длительность заболевания Ме [25; 75-й перцентили]                   | 22 [20; 28]            | 14 [10; 22]            | 0,01    |
| HLA-B27, %                                                          | 80,9                   | 82,6                   | 0,74    |
| SAA, Ме [25; 75-й перцентили]                                       | 31 [9,2; 111]          | 8,11 [3,59; 32,8]      | 0,5     |
| СРБ, Ме [25; 75-й перцентили]                                       | 19,7 [5,7; 43,3]       | 6,1 [1,9; 20,1]        | 0,14    |
| СОЭ, Ме [25; 75-й перцентили]                                       | 67 [29; 140]           | 16 [7; 33]             | <0,0001 |
| BASDAI, Ме [25; 75-й перцентили]                                    | 5,9 [4,6; 6,4]         | 6 [4,8; 6,9]           | 0,25    |
| ASDAS-СРБ, Ме [25; 75-й перцентили]                                 | 3,48 [2,6; 4,15]       | 2,9 [2,35; 3,59]       | 0,06    |
| Активный сакроилит/спондилит по МРТ, %                              | 14,2                   | 40,8                   | 0,3     |
| Синдесмофиты, %                                                     | 71,4                   | 2,1                    | 0,004   |
| Дебют, %:                                                           |                        |                        |         |
| ЮА                                                                  | 33,3                   | 9,6                    |         |
| РеА                                                                 | 14,2                   | 13,9                   | <0,001  |
| АксСПА                                                              | 52,5                   | 77,4                   |         |
| ВСП, %:                                                             |                        |                        |         |
| Нет                                                                 | 61,9                   | 68,8                   |         |
| ВЗК                                                                 | 12,3                   | 3,2                    | <0,0001 |
| Увеит                                                               | 14,3                   | 19,3                   |         |
| Псориаз                                                             | 13,3                   | 7,5                    |         |
| Периферический артрит, %                                            | 66,6                   | 53,7                   | 0,2     |
| Энтезит, %                                                          | 52,3                   | 82,7                   | 0,004   |
| Коксит (по данным УЗИ), %                                           | 52,3                   | 73,1                   | 0,06    |
| Эндопротезирование, %                                               | 33,3                   | 2,1                    | <0,0001 |
| Креатинин                                                           | 182,1±128,5            | 74,2±14,5              | 0,000   |
| Мочевина                                                            | 11,6±6,6               | 5,4±1,6                | 0,000   |
| Общий белок                                                         | 61,0±15,5              | 74,6±6,7               | 0,41    |

Примечание. РеА – реактивный артрит, ЮА – ювенильный артрит, УЗИ – ультразвуковое исследование, аксСПА – аксиальный спондилоартрит, ВСП – внескелетные проявления, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

**Таблица 2.** Сравнение клинико-лабораторных показателей среди пациентов, которым вторичный амилоидоз диагностировали до госпитализации и во время стационарного обследования в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Table 2.** Comparison of clinical and laboratory parameters of patients diagnosed with secondary amyloidosis before hospitalization and during inpatient examination at the Nasonova Research Institute of Rheumatology

| Признак                                                                  | До госпитализации (n=6) | В процессе госпитализации (n=15) | p    |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|------|
| Мужчины/женщины                                                          | 5/1                     | 13/2                             | 0,9  |
| Возраст включения, лет                                                   | 50,6±9,6                | 46±10,3                          | 0,4  |
| Возраст начала, лет                                                      | 24,1±9,6                | 24,8±20                          | 0,9  |
| Длительность, лет                                                        | 26,0±5,6                | 21,3±8,3                         | 0,26 |
| Длительность протеинурии (от первого предоставленного анализа мочи), лет | 3 [2; 6]                | 3 [2; 6]                         | 0,64 |
| СОЭ                                                                      | 99,5 [54; 140]          | 67 [27; 140]                     | 0,58 |
| SAA                                                                      | 24,3 [7; 54,1]          | 39,9 [4,4; 381]                  | 0,26 |
| СРБ                                                                      | 20,6 [15; 36,3]         | 22,5 [2,7; 42,7]                 | 0,54 |
| Креатинин                                                                | 192,75 [79; 238]        | 122,7 [88; 257]                  | 0,9  |
| Мочевина                                                                 | 9,44 [4,8; 13,9]        | 9,8 [7; 16,8]                    | 0,17 |
| Мочевая кислота                                                          | 389,5 [344,3; 466,7]    | 501,2 [401; 556,2]               | 0,1  |
| Общий белок в сыворотке                                                  | 63,9 [54,3; 67,4]       | 68,0 [55,1; 7,1]                 | 0,73 |
| Суточная протеинурия                                                     | 1,4 [0,3; 3]            | 1,4 [0,3; 3]                     | 0,9  |
| Белок в общем анализе мочи                                               | 2,1 [0,35; 3]           | 0,5 [0,1; 0,8]                   | 0,04 |
| СКФ                                                                      | 54,1 [34; 67,2]         | 45,7 [27,3; 106]                 | 0,6  |
| HLA-B27, %                                                               | 50                      | 93,3                             | 0,02 |
| Коксит, %                                                                | 50                      | 53,3                             | 0,8  |
| Эндопротезирование, %                                                    | 50                      | 26,6                             | 0,26 |
| Артрит, %                                                                | 50                      | 73,3                             | 0,3  |
| Энтезит, %                                                               | 83,3                    | 40                               | 0,07 |
| Активный МРТ сакроилит/спондилит, %                                      | 33,3                    | 6,6                              | 0,12 |
| Синдесмофиты, %                                                          | 50                      | 80                               | 0,18 |

гии имеет большое социальное и клиническое значение. Однако, несмотря на это, число публикаций по данной проблеме довольно малочисленно, хотя еще 30 лет назад показано, что практически 13% больных АС умирают от амилоидоза [14].

Чтобы оценить медико-социальные масштабы проблемы, в данном случае значимость проблемы амилоидоза при АС, в первую очередь необходимо иметь данные о его частоте. Как показывают наши результаты, примерно каждый 22–23-й (4,5%) больной, госпитализированный в специа-

Таблица 3. Корреляционная связь (r) между лабораторными и клиническими показателями в группе больных АС с амилоидозом и в контроле  
Table 3. Correlation (r) between laboratory and clinical parameters in the group of ankylosing spondylitis patients with amyloidosis and in the control group

|                                     | Возраст<br>включения | Возраст<br>начала | Активный |          |        |          |               |                                |                   |          |          |          | Эндопро-<br>тезирова-<br>ние | Длитель-<br>ность | СОЭ   | SAA      | СРБ   |          |       |       |       |       |       |       |       |       |      |
|-------------------------------------|----------------------|-------------------|----------|----------|--------|----------|---------------|--------------------------------|-------------------|----------|----------|----------|------------------------------|-------------------|-------|----------|-------|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
|                                     |                      |                   | Артриты  | Энтезит  | Коксит | BASDAI   | ASDAS-<br>СРБ | сакроиле-<br>ит/спонди-<br>лит | Синдесмо-<br>фиты | АС+АА    | Контроль | АС+АА    |                              |                   |       |          |       | Контроль |       |       |       |       |       |       |       |       |      |
| Возраст<br>включения                | АС+АА                | Контроль          | АС+АА    | Контроль | АС+АА  | Контроль | АС+АА         | Контроль                       | АС+АА             | Контроль | АС+АА    | Контроль | АС+АА                        | Контроль          | АС+АА | Контроль | АС+АА | Контроль |       |       |       |       |       |       |       |       |      |
|                                     | 0,78                 | 0,38              | -0,7     | 0,11     | 0,09   | 0,17     | -0,10         | -0,48                          | 0,13              | -0,5     | 0,14     | 0,2      | -0,16                        | -0,05             | 0,27  | -0,2     | 0,04  | 0,2      | 0,54  | 0,08  | 0,12  | -0,3  | 0,03  | -0,01 | 0,06  |       |      |
| Дебют –<br>возраст<br>начала        | 0,78                 | 0,38              | -0,42    | 0,22     | -0,06  | -0,08    | -0,06         | -0,15                          | 0,31              | 0,17     | 0,41     | 0,1      | 0,16                         | -0,05             | -0,03 | -0,04    | -0,20 | 0,1      | -0,32 | -0,45 | 0,1   | 0,1   | -0,29 | 0,07  | 0,037 | -0,01 |      |
|                                     | -0,7                 | 0,11              | -0,4     | 0,22     | -0,06  | -0,35    | -0,06         | ,07                            | 0,31              | 0,24     | 0,41     | 0,28     | -0,28                        | -0,01             | -0,22 | 0,13     | 0,29  | -0,07    | -0,4  | -0,16 | -0,1  | 0,29  | 0,29  | 0,16  | 0,15  | 0,28  |      |
| Артриты                             | 0,11                 | 0,09              | 0,02     | -0,8     | -0,06  | -0,03    |               | 0,04                           | 0,02              | 0,08     | 0,14     | -0,40    | 0,00                         | 0,04              | -0,18 | 0,00     | 0,09  | 0,2      | 0,03  | 0,01  | -0,08 | 0,03  | 0,09  | -0,05 | 0,01  | -0,03 |      |
| Энтезит                             | 0,17                 | -0,10             | 0,26     | -0,15    | -0,06  | 0,07     | -0,04         | 0,02                           |                   | 0,07     | 0,13     | -0,0     | 3,19                         | 0,11              | 0,03  | -0,18    | 0,01  | -0,09    | 0,10  | -0,03 | 0,02  | 0,09  | 0,27  | -0,15 | 0,15  | 0,23  |      |
| Коксит                              | -0,4                 | 0,13              | -0,29    | 0,17     | 0,3    | 0,24     | 0,08          | 0,14                           | 0,07              | 0,13     |          | 0,72     | 0,50                         | -0,35             | 0,09  | -0,18    | -0,08 | 0,38     | -0,04 | -0,24 | 0,03  | 0,04  | 0,37  | 0,39  | 0,22  | 0,22  |      |
| BASDAI                              | -0,5                 | 0,14              | -0,37    | 0,10     | 0,4    | 0,28     | 0,00          | 0,00                           | -0,03             | 0,19     | 0,72     | 0,50     | -0,3                         | 0,10              | 0,1   | 0,14     | 0,4   | -0,14    | -0,12 | 0,02  | 0,2   | 0,58  | 0,6   | 0,41  | 0,5   | 0,65  |      |
| ASDAS-СРБ                           | 0,22                 | -0,16             | 0,16     | -0,05    | -0,2   | -0,01    | -0,15         | 0,04                           | 0,15              | -0,03    | -0,35    | 0,09     | -0,33                        | 0,10              |       | -0,4     | 0,14  | -0,01    | -0,05 | 0,23  | -0,09 | 0,16  | 0,13  | -0,21 | 0,07  | -0,13 | 0,11 |
| Активный<br>спондилит/<br>сакроилит | -0,05                | 0,27              | -0,03    | -0,04    | -0,2   | 0,13     | -0,18         | 0,00                           | -0,18             | -0,06    | -0,18    | -0,08    | 0,14                         | 0,14              | -0,04 | 0,14     |       | 0,02     | -0,01 | 0,04  | -0,01 | -0,00 | 0,30  | -0,09 | 0,17  | -0,1  | 0,24 |
| Синдесмо-<br>фиты                   | -0,20                | 0,04              | -0,20    | 0,1      | 0,29   | -0,07    | 0,09          | -0,22                          | -0,09             | 0,10     | 0,38     | -0,04    | 0,45                         | -0,04             | -0,12 | 0,02     | -0,01 | -0,03    | 0,00  |       | 0,29  | -0,04 | 0,27  | -0,07 | 0,32  | -0,19 |      |
| Эндопроте-<br>зирование             | 0,22                 | 0,54              | -0,3     | -0,45    | -0,4   | -0,16    | 0,03          | 0,11                           | -0,03             | 0,02     | -0,2     | -0,03    | -0,12                        | 0,02              | 0,23  | -0,03    | 0,04  | 0,30     | -0,03 | 0,00  | -0,01 | -0,10 | 0,1   | -0,09 | -0,05 | 0,04  |      |
| Длитель-<br>ность                   | 0,08                 | 0,12              | 0,19     | 0,17     | -0,10  | 0,29     | -0,08         | 0,03                           | -0,09             | 0,27     | 0,04     | 0,37     | 0,22                         | 0,58              | 0,16  | 0,15     | -0,00 | 0,20     | 0,29  | -0,04 | -0,01 |       | 0,62  | 0,57  | 0,80  | 0,70  |      |
| СОЭ                                 | -0,32                | 0,03              | -0,29    | 0,07     | 0,29   | 0,16     | 0,09          | -0,05                          | -0,15             | 0,15     | 0,39     | 0,22     | 0,6                          | 0,41              | -0,21 | 0,07     | -0,09 | 0,17     | 0,27  | -0,07 | 0,12  | -0,03 | 0,62  | 0,57  |       | 0,74  | 0,62 |
| SAA                                 | -0,01                | 0,06              | 0,03     | -0,01    | 0,15   | 0,28     | 0,01          | -0,03                          | -0,14             | 0,23     | 0,29     | 0,22     | 0,50                         | 0,65              | -0,13 | 0,24     | 0,32  | -0,19    | -0,05 | 0,04  | 0,80  | 0,74  | 0,62  | 0,24  | 0,42  |       |      |
| СРБ                                 |                      |                   |          |          |        |          |               |                                |                   |          |          |          |                              |                   |       |          |       |          |       |       |       |       |       |       |       |       |      |

лизированное ревматологическое отделение, имеет данное грозное осложнение болезни. При этом можно предположить, что, учитывая федеральное значение ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», в нем стационарную помощь оказывают по направлению регионов наиболее тяжелым пациентам. Соответственно, в других ревматологических отделениях частота вторичного амилоидоза среди больных АС может несколько отличаться. При этом отличаться будет в меньшую сторону, так как полученные нами данные показали, что только в 6 (28,6%) случаях из 21 диагноз вторичного амилоидоза установлен до госпитализации в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». В остальных же случаях, что составляет более 70%, только целенаправленный поиск позволил выявить это серьезное осложнение.

При сравнении наших данных с имеющимися зарубежными [10–12] получаем печальный вывод: в Российской Федерации среди больных АС частота вторичного амилоидоза значительно выше, чем в других странах. Это также особенно подчеркивают данные международного многоцентрового исследования коморбидных состояний при АС [11]. Связано ли это с особенностями течения АС в России или особенностями выявления и фиксации этого грозного осложнения, пока не ясно. В то же время наши результаты показывают, что с выявляемостью вторичного амилоидоза при АС и у нас в стране имеются значительные проблемы. В первую очередь это может обуславливаться отсутствием целенаправленного поиска, что подтверждают полученные результаты: среди поступивших в клинику пациентов только у 30% диагноз амилоидоза установлен ранее. Но такая же неудовлетворительная ситуация, по-видимому, и в других странах. Например, в ранее представленном исследовании по частоте амилоидоза среди 730 турецких больных АС [12] при поступлении ни у одного не выявлен амилоидоз, но после обследования пациентов с протеинурией у 8 (1,1%) нашли это осложнение. Также в многоцентровом международном исследовании ASAS-COMOSPA [11] частота вторичного амилоидоза составила 0,2%, в то же время дополнительный анализ, опубликованный через некоторое время [15], показал, что поражение почек, оцененное по значительному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), наблюдается у 5,2% пациентов с АС. При этом основными факторами, ассоциированными с имеющейся нефропатией, являлись более пожилой возраст, активность заболевания, прием нестероидных противовоспалительных препаратов и HLA-B27. И хотя авторы и не выделяли нозологические формы поражения почек, но, учитывая ассоциирующиеся с этим состоянием факторы, скорее всего, помимо нефропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами, немалую часть составлял вторичный амилоидоз, который не диагностирован в рутинной практике. В то же время в другом, но уже отечественном исследовании [16] нефрит диагностировали у 16 (3,5%) из 452 больных АС. У всех пациентов обнаружена эритроцитурия, в том числе у 5 – макрогематурия. Протеинурия небольшой степени (от следовой до 0,099%) выявлялась у 8 больных, у 4 – признаки хронической болезни почек II–III стадии (снижение СКФ до 70–50 мл/мин), у 5 – повышенный уровень иммуноглобулина А. У всех пациентов с нефритом отмечалась высокая клинико-лабораторная активность: BASDAI > 40, СОЭ > 30 мм/ч.

Подтверждают мнение о наличии больших проблем с выявлением вторичного амилоидоза и более ранние исследования. Например, при таком хорошо известном заболе-

вании, как ревматоидный артрит, об амилоидозе, диагностированном при аутопсии, прижизненно знали только 37% больных [17].

Как указывалось выше, среди поступивших в клинику 458 больных АС у 21 (4,5%) имелся АА-амилоидоз, причем среди мужчин частота его составила 5,6%, а среди женщин – 2,6%. Среди всех больных амилоидозом мужчины составляли 81%. Среди впервые выявленных больных мужчин оказалось 12 (80%), а женщин – 3; а среди больных, которым амилоидоз установили ранее, соотношение мужчин и женщин составляло 5:1.

В другом исследовании представлены данные 15 пациентов с заболеваниями из группы СПА и подтвержденным АА-амилоидозом. Частота амилоидоза среди 1125 больных СПА составила 1,3%. Отмечено, что амилоидоз развивался преимущественно у мужчин при большой длительности основного заболевания (в среднем – 24 года) [18]. Наши результаты также подтверждают эти данные: 80% больных амилоидозом – мужского пола, и длительность заболевания в среднем составляет 22 года.

Как и указывалось выше, амилоидные фибриллы АА образуются из белка острой фазы – SAA посредством процесса расщепления, неправильной укладки и агрегации в высокоупорядоченную аномальную конформацию  $\beta$ -слоя [3]. Соответственно, у нас вызывало особый интерес изучение его содержания в исследованных группах. Как оказалось, концентрация SAA в группе пациентов со вторичным амилоидозом оказалась практически в 4 раза выше, чем в контроле, однако статистически эта разница являлась недостоверной. К тому же следует отметить, что и в группе контроля 1/4 пациентов имели довольно высокие показатели данного параметра – >32 мг/л (см. табл. 1) при нормальных средних показателях функции почек.

О том, что системное длительно протекающее воспаление играет большую роль в развитии вторичного амилоидоза, известно уже давно и подтверждается также и нашими данными: более высокая активность заболевания по индексу активности ASDAS-CRP и СОЭ в основной группе. Кроме того, обнаруженные повышения частот выявления синдесмофитов и эндопротезирования в этой группе, по-видимому, связаны в первую очередь с большей длительностью основного заболевания и, возможно, с постоянно персистирующей активностью, которая одновременно является и фактором, способствующим развитию вторичного амилоидоза.

Таким образом, частота вторичного амилоидоза у больных АС в специализированном ревматологическом отделении достигает 4,5%, в том числе среди пациентов мужского пола – 5,6%, а среди женщин – 2,6%. Значительно чаще вторичный амилоидоз развивается у больных мужского пола, пациентов с ювенильным дебютом, поздней стадией и высокой активностью заболевания. Без целенаправленного поиска вторичного амилоидоза у больных АС частота его выявления в рутинной практике составляет около 30%.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательских работ ФГБНУ «Науч-

но-исследовательский институт ревматологии им. В.А. На-соновой». Рег. № АААА-А19-1021051503111-9.

**Funding source.** The article was prepared as part of the research projects of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. Ref. No. АААА-А19-1021051503111-9.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

АС – анкилозирующий спондилит  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СПА – спондилоартрит  
СРБ – С-реактивный белок

ASDAS-CPB (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) – индекс активности анкилозирующего спондилита по уровню С-реактивного белка  
BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) – Батский индекс активности анкилозирующего спондилита  
SAA (serum amyloid A) – острофазовый белок, продуцируемый в значительных количествах в ответ на воспаление

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрдеc III.Ф., Бадюкин В.В., Бочкова А.Г., и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-60 [Erdes ShF, Badokin VV, Bochkova AG, et al. On the terminology of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):657-60 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2015-657-660
2. Лысенко (Козловская) Л.В., Рамеев В.В., Моисеев С.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению системного амилоидоза. *Клиническая фармакология и терапия*. 2020;29(1):13-24 [Lysenko (Kozlovskaya) LV, Rameev VV, Moiseev SV, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of systemic amyloidosis. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2020;29(1):13-24 (in Russian)].
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96. DOI:10.1056/NEJMra023144
4. Pepys MB. Amyloidosis. *Ann Rev Med*. 2006;57:223-41.
5. Buch MH. Defining refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):966-9. DOI:10.1146/annurev.med.57.121304.131243
6. Parmelee DC, Titani K, Ericsson LH, et al. Amino acid sequence of amyloid-related apoprotein (apoSAA1) from human highdensity lipoprotein. *Biochemistry*. 1982;21(14):3298-303. DOI:10.1021/ bi00257a008
7. Ledue TB, Weiner DL, Sipe JD, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannosebinding protein in human serum. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(Pt 6):745-53. DOI:10.1177/000456329803500607
8. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, et al. Secondary amyloidosis has decreased in patients with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol*. 1999;18(2):122-3. DOI:10.1007/s100670050068
9. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, et al. Prevalence of subclinical amyloidosis in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2007;34(2):371-3. DOI:10.32756/ 0869-5490-2020-1-13-24
10. Mazzucchelli R, Almodovar-González R, Dieguez-Costa E, et al. Trends in amyloidosis in spondyloarthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015) – TREND-EspA study. *RMD Open*. 2021;7:e001782. DOI:10.1136/rmdopen-2021-001782
11. Moltó A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):1016-23. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208174
12. Dönmez S, Pamuk ÖN, Pamuk GE, et al. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1725-9. DOI:10.1007/s00296-012-2646-3
13. Дубинина Т.В., Гайдукова И.З., Годзенко А.А., и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):344-50 [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-50 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-344-350
14. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:174-76. DOI:10.1136/ard.52.3.174
15. Couderc M, Pereira B, Molto A, et al. The Prevalence of Renal Impairment in Patients with Spondyloarthritis: Results from the International ASAS-COMOSPA Study. *J Rheumatol*. 2018;45(6):795-801. DOI:10.3899/jrheum.170133
16. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., и др. Частота и тяжесть внескелетных проявлений анкилозирующего спондилита. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):169-76 [Godzenko AA, Bochkova AG, Rummyantseva OA, et al. The frequency and severity of extraskeletal manifestations of ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):169-76 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2017-169-176
17. Koivuniemi R, Paimela L, Suomalainen R, et al. Amyloidosis is frequently undetected in patients with rheumatoid arthritis. *Amyloid*. 2008;15(4):262-8. DOI:10.1080/13506120802524676
18. Rodríguez-Muguruza S, Martínez-Morillo M, Holgado S, et al. Amiloidosis secundaria a espondiloartritis: estudio de 15 casos. *Med Clin (Barc)*. 2015;145(8):327-31. DOI:10.1016/j.medcli.2014.06.019

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Комбинированная терапия обострений болевого синдрома при остеоартрите не фиксированными комбинациями

А.В. Наумов<sup>✉1</sup>, А.В. Унковский<sup>1</sup>, Н.О. Ховасова<sup>1</sup>, Д.К. Фокеев<sup>1</sup>, А.В. Колесникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Оценка эффективности комбинации хондроитина сульфата (ХС), глюкозамина (ГГ), метилсульфонилметана (МСМ), гиалуроновой кислоты (ГК) с добавлением нативного и гидролизованного коллагена в сравнении с терапией без коллагена при стартовом лечении обострений остеоартрита (ОА) коленного сустава.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование (IV фаза) с участием 60 пациентов с ОА коленного сустава II–III стадии по Kellgren–Lawrence. Пациенты рандомизированы на две группы: группа А ( $n=30$ ) получала ХС/ГГ/МСМ/ГК, а группа Б ( $n=30$ ) – аналогичную терапию с добавлением коллагена. Оценка включала динамику боли (по Визуальной аналоговой шкале, валидизированной шкале оценки тяжести ОА – WOMAC), потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах, функциональные показатели (тест «Встань и иди», скорость ходьбы, мышечная сила) на 1, 2, 4 и 8-й неделях.

**Результаты.** Группа Б продемонстрировала значительное превосходство: снижение боли по WOMAC на 76% (против 47% в группе А;  $p=0,04$ ) и по Визуальной аналоговой шкале на 74% (против 56%;  $p<0,05$ ). Потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах к 8-й неделе в группе Б составила  $2,6\pm 0,5$  дня (против  $4,3\pm 1,8$  дня в группе А;  $p=0,04$ ). Улучшение функциональных показателей (скорость ходьбы +12%, время выполнения теста «Встань и иди» -42%) также было более выражено в группе Б ( $p<0,05$ ).

**Заключение.** Комбинация ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном значимо превосходит терапию без коллагена в снижении боли, улучшении функции сустава и уменьшении потребности в симптоматическом лечении у пациентов с обострением ОА коленного сустава. Полученные данные подтверждают целесообразность включения коллагена в комбинированную терапию ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, комбинированная терапия, хондроитин сульфат, глюкозамин, коллаген, болевой синдром

**Для цитирования:** Наумов А.В., Унковский А.В., Ховасова Н.О., Фокеев Д.К., Колесникова А.В. Комбинированная терапия обострений болевого синдрома при остеоартрите не фиксированными комбинациями. Терапевтический архив. 2025;97(5):419–426.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203272

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Combination therapy for exacerbations of pain in osteoarthritis with non-fixed combinations

Anton V. Naumov<sup>✉1</sup>, Aleksey V. Unkovskiy<sup>1</sup>, Natalia O. Khovasova<sup>1</sup>, Danila K. Fokeev<sup>1</sup>, Anastasia V. Kolesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To evaluate the efficacy of a combination therapy containing chondroitin sulfate (CS), glucosamine (GL), methylsulfonylmethane (MSM), hyaluronic acid (HA), and native/hydrolyzed collagen compared to collagen-free therapy in the initial management of knee osteoarthritis (OA) exacerbations.

**Materials and methods.** A single-center, prospective, comparative phase IV study included 60 patients with knee OA (Kellgren–Lawrence stages 2–3). Participants were randomized into two groups: Group A ( $n=30$ ) received CS/GL/MSM/HA, while Group B ( $n=30$ ) received the same regimen supplemented with collagen. Pain dynamics (VAS, WOMAC), NSAID requirements, and functional outcomes (Timed Up-and-Go test, walking speed, muscle strength) were assessed at weeks 1, 2, 4, and 8.

**Results.** Group B demonstrated significant superiority: a 76% reduction in WOMAC pain scores (vs. 47% in Group A;  $p=0.04$ ) and a 74% reduction in VAS scores (vs. 56%;  $p<0.05$ ). NSAID use at week 8 was  $2.6\pm 0.5$  days in Group B (vs.  $4.3\pm 1.8$  in Group A;  $p=0.04$ ). Functional improvements (12% increase in walking speed, 42% reduction in Timed Up-and-Go test duration) were also more pronounced in Group B ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** The combination of CS/GL/MSM/HA with collagen significantly outperforms collagen-free therapy in reducing pain, improving joint function, and decreasing symptomatic treatment needs in patients with knee OA exacerbations. These findings support the inclusion of collagen in OA combination therapy.

**Keywords:** osteoarthritis, combination therapy, chondroitin sulfate, glucosamine, collagen, pain syndrome

**For citation:** Naumov AV, Unkovskiy AV, Khovasova NO, Fokeev DK, Kolesnikova AV. Combination therapy for exacerbations of pain in osteoarthritis with non-fixed combinations. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):419–426. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203272

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Наумов Антон Вячеславович – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития, зав. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет). E-mail: nanton78@gmail.com

<sup>✉</sup>Anton V. Naumov. E-mail: nanton78@gmail.com; ORCID: 0000-0002-6253-621X

## Введение

Остеоартрит (ОА) является одной из основных глобальных проблем современного общества и системы здравоохранения в целом, затрагивающей миллионы людей и вызывающей значительную инвалидизацию населения старше 50 лет. По последним доступным данным, глобальная заболеваемость ОА выросла с 20,9 млн случаев в 1990 г. до 46,6 млн в 2021 г., а такой показатель, как годы, прожитые с инвалидностью, при ОА вырос с 8,92 до 21,30 млн [1]. В популяции старше 65 лет ОА встречается более чем у 60% пациентов [2], при этом данное заболевание существенно снижает мобильность и автономность пожилых пациентов, способствует развитию гериатрических синдромов, включая старческую астению, и увеличению риска сердечно-сосудистой и общей смертности [3]. Данные одного из недавних исследований предоставляют клинические доказательства того, что среди заболеваний опорно-двигательного аппарата устранение боли в спине и при ОА является ключевым фактором увеличения продолжительности здоровой жизни [4].

ОА – системное заболевание с высоким риском развития многих сопутствующих состояний, которые могут способствовать утяжелению клинических и структурных проявлений ОА [5].

Скрининг и диагностика ОА не вызывают клинических затруднений у практикующих врачей, оставляя самые сложные вопросы определения стратегии ведения пациентов как для «стартового» лечения, так и для длительной терапии.

В настоящее время «портфель» медикаментозной и немедикаментозной терапии ОА, а также доказанных фармаконутрицевтиков представляется достаточно весомым. Кроме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в длительной терапии ОА используют средства из группы «прочие НПВП» (анатомо-терапевтическо-химическая классификация Всемирной организации здравоохранения) – хондроитина сульфат (ХС), глюкозамин (ГГ) и диацереин, прочие препараты для лечения костно-мышечных заболеваний – неомыляемые соединения авокадо и сои, гликозаминпептидный комплекс, метилсульфонилметан (МСМ), коллаген и пр. Внутрисуставные инъекции стероидов, гиалуроновой кислоты (ГК), плазмы, обогащенной тромбоцитами, мезенхимальных стволовых клеток также имеют серьезную доказательную платформу и рекомендованы многими профильными ассоциациями для лечения ОА. Для большинства указанных средств накоплены доказательства в отношении нивелирования симптомов ОА и замедления его прогрессирования.

Традиционно в клинической практике для стартового назначения при обострении или дебюте болевого синдрома (БС) практикующие врачи выбирают одно из перечисленных средств или препарат с фиксированной комбинацией, например ХС и ГГ. За последние десятилетия накоплено множество доказательств, подтверждающих синергическое действие некоторых молекул, как и в представленном ранее примере, что позволяет их объединять в одну лекарственную форму. Стоит отметить, что основной фармакодинамический вектор представленных молекул связан с подавлением воспаления в клеточных структурах сустава, уменьшением объема апоптирующих клеток и участием молекул в процессе синтеза компонентов матрикса, что позволяет улучшить свойства гомеостаза белков экстрацеллюлярного матрикса [6–8].

Последние несколько лет «портфель» терапии ОА расширился препаратами коллагена. Для клинической практики доступны две формы: неденатурированный коллаген II типа (нативный) и гидролизированные пептиды коллагена (коллаген «нарезанный» на ди- и трипептиды, основной вес которых занимают пролин и глицин). Фармакодинамическим вектором гидролизованного коллагена также является противовоспалительный и антиапоптотический эффект [9], однако существенный эффект пептидов коллагена – его возможность стимулировать синтез собственного коллагена (доказано для пролина и глицина) [10].

Неденатурированный (нативный) коллаген II типа имеет уникальный, нехарактерный для других молекул фармакодинамический эффект при ОА.

Известно, что при ОА продукты распада коллагена могут распознаваться иммунными клетками как потенциально опасные. Как следствие, активируется иммунный ответ против коллагена, что приводит к воспалению, дегенерации хряща и дальнейшему еще большему повреждению суставов. Нативный (неденатурированный) коллаген II типа проходит через желудок и достигает кишечника, где молекула с помощью эпителиальных взаимодействий с пейеровыми бляшками в кишечнике, представляющими собой лимфоидные узелки, отвечающие за иммунный надзор в кишечном тракте. Он отключает иммунный ответ против эндогенного коллагена II типа, что сокращает дегенерацию собственного коллагена в матриксе. Иммуномодулирующие свойства нативного коллагена II типа продемонстрированы в экспериментальных моделях ОА, где его применение снижало уровень антител к коллагену и подавляло дегенерацию хряща [11].

## Информация об авторах / Information about the authors

**Унковский Алексей Владимирович** – мл. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Ховасова Наталья Олеговна** – д-р мед. наук, проф. каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития, ст. науч. сотр. лаб. заболеваний костно-мышечной системы Российского геронтологического научно-клинического центра ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Фокеев Данила Константинович** – ординатор каф. болезней старения Института непрерывного образования и профессионального развития ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Колесникова Анастасия Валерьевна** – студентка Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН им. Патриса Лумумбы»

**Aleksey V. Unkovskiy.** ORCID: 0009-0009-1831-0588

**Natalia O. Khovasova.** ORCID: 0000-0002-3066-4866

**Danila K. Fokeev.** ORCID: 0009-0007-8575-2015

**Anastasia V. Kolesnikova.** ORCID: 0009-0003-1326-0792

Таблица 1. Клиническая характеристика больных в исследовании

Table 1. Clinical characteristics of study patients

| Характеристика                                                                              | Группа А* | Группа Б  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                                                                             | 30        | 30        |
| Средний возраст, лет                                                                        | 67,4±3,4  | 68,1±5,4  |
| Пол, абс. (%)                                                                               |           |           |
| мужской                                                                                     | 4 (13,3)  | 8 (26,7)  |
| женский                                                                                     | 26 (86,7) | 22 (73,3) |
| Артериальная гипертензия, абс. (%)                                                          | 30 (100)  | 30 (100)  |
| Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>                                                        | 31,4±2,3  | 30,2±3,1  |
| Стенокардия напряжения (II–III функционального класса) и артериальная гипертензия, абс. (%) | 10 (33,3) | 10 (33,3) |
| Сахарный диабет 2-го типа, абс. (%)                                                         | 3 (10)    | 4 (13,3)  |

\*Здесь и далее в табл. 2:  $p>0,05$  по всем представленным характеристикам; статистических отличий не выявлено.

Бесспорно, фармакодинамические свойства неденатурированного и гидролизованного коллагена являются «привлекательными» для врача и вызывают провокационную мысль: улучшит ли эффективность и результативность терапии ОА добавление коллагенсодержащих средств к стандартным комбинированным полипептидам, содержащим ХС и ГГ?

Гипотеза о повышении эффективности лечения боли при ОА путем добавления коллагенсодержащих средств к терапии комбинированными препаратами ХС и ГГ и определила цель исследования.

**Цель исследования** – оценить эффективность комбинации ХС/ГГ/МСМ/ГК в сравнении с комбинацией ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном в стартовой терапии обострений ОА коленного сустава.

Материалы и методы

Спланировано одноцентровое, открытое, проспективное, пострегистрационное сравнительное исследование IV фазы: эффективность комбинации ХС/ГГ/МСМ/ГК в Сравнении с комбинацией ХС/ГГ/МСМ/ГК/нативный коллаген и гидролизованный коллаген в стартовой Терапии обострений боли при ОА коленного сустава (АСТРОНАВТ).

В исследование включены 60 пациентов, отвечающих критериям включения и исключения.

Критерии включения

- 1. ОА коленного(ых) сустава(ов) II–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lowrence в сочетании с коморбидными заболеваниями.
- 2. Возраст старше 60 лет.
- 3. Пациент прекратил прием хондропротекторов более чем за 4 мес от момента включения в данное исследование.
- 4. Пациенту не проводили внутрисуставные инъекции любых препаратов в течение 6 мес до начала данного исследования.
- 5. Пациент согласен следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования.
- 6. Пациент будет доступен для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования, начиная от момента включения в него.
- 7. Пациент подписал форму информированного согласия.

Критерии исключения

- 1. Артроз коленного(ых) сустава(ов) иной этиологии (инфекционный, подагра, посттравматический).
- 2. Онкологические заболевания любой локализации.
- 3. Сахарный диабет 1-го типа.
- 4. Хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации составляет менее 30 мл/мин).
- 5. Заболевания печени с печеночной недостаточностью: гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени.
- 6. Болезни крови.
- 7. Обострение имеющихся хронических заболеваний или наличие острого заболевания на момент включения в исследование.
- 8. Злоупотребление алкоголем: в среднем  $\geq 20$  г чистого этанола в день.
- 9. Выраженные когнитивные нарушения и психические заболевания в анамнезе.
- 10. Асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости.
- 11. Операции на коленном суставе в анамнезе.

Для изучения эффективности применения комбинированного препарата в стартовой терапии ОА коленных суставов определены первичные и вторичные точки оценки.

Первичные точки:

- динамика боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
- динамика боли по индексу WOMAC (валидизированной шкале оценки тяжести ОА);
- динамика функциональной недостаточности по индексу WOMAC.

Вторичные точки:

- потребность в дополнительной симптоматической терапии (прием НПВП);
- динамика показателей мышечной силы (кистевая динамометрия, тест с 5 подъемами со стула);
- динамика показателей мышечной функции (тест «Встань и иди», скорость ходьбы).

Пациентов разделили на две группы: пациенты группы А ( $n=30$ ) получали комбинированную терапию ХС/ГГ/МСМ/ГК (АРТРА MSM Гиалуроник) по 2 таблетки (в двух таблетках 736 мг + 832 мг + 600 мг + 30 мг соответственно) 1 раз в день в течение 8 нед. По группам их распределял независимый координатор, который не участвовал в оценке результатов. Пациенты группы Б ( $n=30$ ) получали комбинированный препарат ХС/ГГ/МСМ/ГК с нативным коллагеном и гидролизованный коллаген АРТРА MSM Гиалуроник (в двух таблетках 736 мг + 832 мг + 600 мг + 30 мг соответственно) + АРТРА Актив Коллаген (в одном флаконе гидролизованный коллаген 11 000 мг + неденатурированный коллаген II типа 20 мг) по 2 таблетки 1 раз в день в течение 8 нед + по 1 флакону 1 раз в день в течение 8 нед соответственно.

В качестве контрольных визитов выбраны следующие точки: исходный визит до начала терапии, визиты через 1, 2, 4, 8 нед.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Группы были сопоставимы по возрасту, коморбидности и степени тяжести ОА. Достоверных отличий между группами не выявлено ни по одному параметру.

Характеристика БС представлена в табл. 2.

Методами оценки эффективности терапии стали: ВАШ в 100 мм (оценку проводили в начале исследования, через 1, 2, 4, 8 нед); WOMAC (оценка на старте исследования, че-

Таблица 2. Характеристика БС и тяжести  
Table 2. Pain characteristics and severity

| Показатели                                             | Группа А* | Группа Б  |
|--------------------------------------------------------|-----------|-----------|
| Длительность ОА, лет                                   | 7,3±5,9   | 8,1±4,3   |
| 2-я рентгенологическая стадия ОА, абс. (%)             | 17 (57)   | 16 (53)   |
| 3-я рентгенологическая стадия ОА, абс. (%)             | 13 (43)   | 14 (47)   |
| Длительность последнего рецидива боли в суставах, дней | 17,3±4,8  | 19,1±3,7  |
| Интенсивность боли в суставах по ВАШ, баллов           | 61,5±14,7 | 64,3±16,3 |

Таблица 3. Динамика интенсивности боли в суставах по ВАШ, баллов  
Table 3. Change over time of the joint pain intensity according to the VAS scale, points

| Сроки      | Группа А | % изменения интенсивности боли в сравнении со стартовым показателем | Группа Б | % изменения интенсивности боли в сравнении со стартовым показателем |
|------------|----------|---------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|
| Старт      | 61,5     | –                                                                   | 64,3     | –                                                                   |
| 1-я неделя | 54,1     | -12                                                                 | 50,8     | -21                                                                 |
| 2-я неделя | 44,6*    | -27                                                                 | 40,2     | -37                                                                 |
| 4-я неделя | 31       | -50                                                                 | 27       | -58                                                                 |
| 8-я неделя | 27*      | -56                                                                 | 16,9     | -74                                                                 |

\*p<0,05.

Таблица 4. Динамика интенсивности боли в суставах по индексу WOMAC, баллов  
Table 4. Change over time of joint pain intensity according to the WOMAC index, points

| Сроки      | Группа А | % изменения интенсивности боли в сравнении со стартовым показателем | Группа Б | % изменения интенсивности боли в сравнении со стартовым показателем |
|------------|----------|---------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------|
| Старт      | 354,7    | –                                                                   | 386,3    | –                                                                   |
| 1-я неделя | 320      | -10                                                                 | 327      | -15                                                                 |
| 2-я неделя | 301      | -15                                                                 | 284      | -26                                                                 |
| 4-я неделя | 256      | -28*                                                                | 136      | -65                                                                 |
| 8-я неделя | 187      | -47*                                                                | 94       | -76                                                                 |

\*p<0,05.

рез 1, 2, 4, 8 нед); кистевая динамометрия (оценка на старте исследования, через 4, 8 нед); тест с 5 подъемами со стула (оценка на старте исследования, через 4, 8 нед); тест «Встань и иди» (оценка на старте исследования, через 4, 8 нед); оценка скорости ходьбы на 4 м (оценка на старте исследования, через 4, 8 нед).

База данных создана в программе Microsoft Excel 2011 для MacOS. Вычисляли средние значения и стандартные

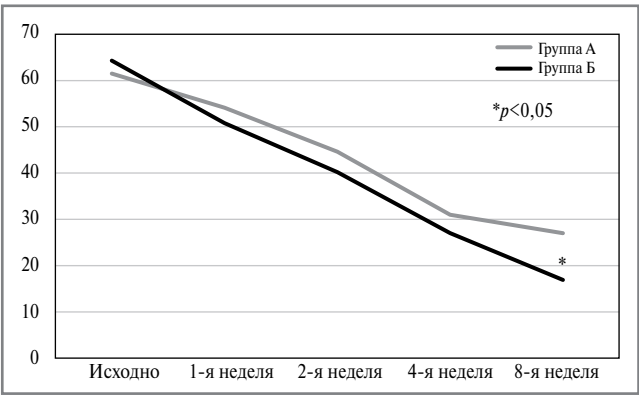


Рис. 1. Интенсивность БС в контрольные точки исследования по ВАШ.  
Fig. 1. Pain intensity at the study control points according to the VAS.

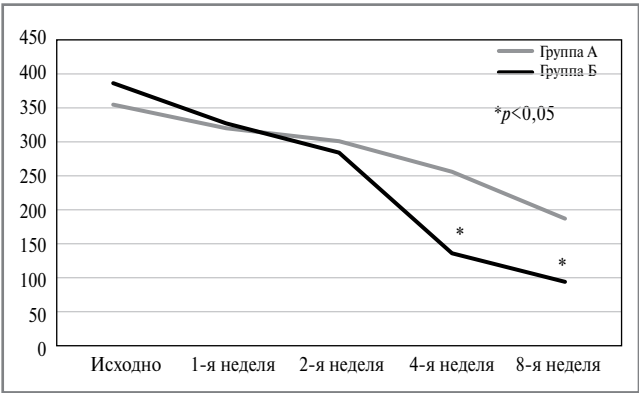
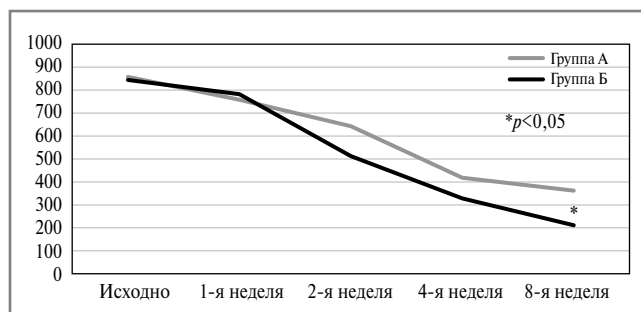


Рис. 2. Интенсивность БС в контрольные точки исследования по индексу WOMAC.  
Fig. 2. Pain intensity at the study control points according to the WOMAC index.

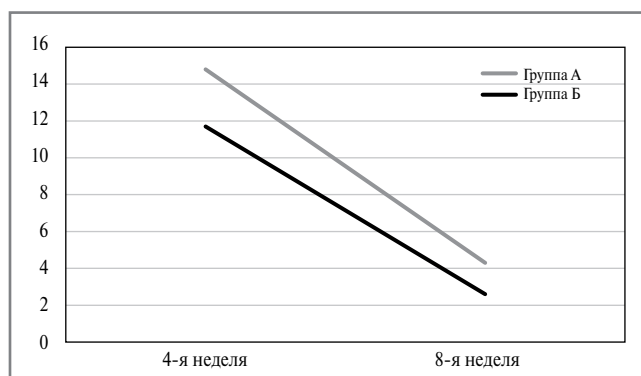
отклонения. Для анализа данных использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. Анализ данных проводили в программе Microsoft Excel.

**Результаты**  
На фоне проводимой терапии в обеих группах пациентов отмечено снижение БС по ВАШ. При этом регресс боли к концу наблюдения составил -56 и -74% в группах А и Б соответственно (*p*<0,05). Динамика интенсивности БС в коленных суставах, оцененная по ВАШ, представлена на рис. 1 и в табл. 3. При этом в группе А максимальный темп снижения интенсивности боли наблюдали в течение первых 4 нед, в то время как с 4-й по 8-ю неделю динамика боли составила -6% против -16% в группе Б (*p*<0,05).  
В соответствии с ВАШ, согласно индексу WOMAC наблюдали регресс интенсивности боли на протяжении всего периода наблюдения: -47 и -76% в группах А и Б соответственно (*p*=0,04). Динамика интенсивности БС в коленных суставах, оцененная по индексу WOMAC, представлена на рис. 2 и в табл. 4. Динамика боли как по ВАШ, так и по индексу WOMAC была наибольшей в группе Б. Степень снижения интенсивности боли была сопоставима по данным обоих опросников в обеих группах.  
При оценке функциональной недостаточности, проводившейся с помощью индекса WOMAC, отмечено улуч-



**Рис. 3. Функциональная недостаточность в контрольные точки исследования по индексу WOMAC.**

**Fig. 3. Functional insufficiency at the study control points according to the WOMAC index.**



**Рис. 4. Потребность в НПВП в группах, дней.**

**Fig. 4. Need for NSAIDs in the study groups, days.**

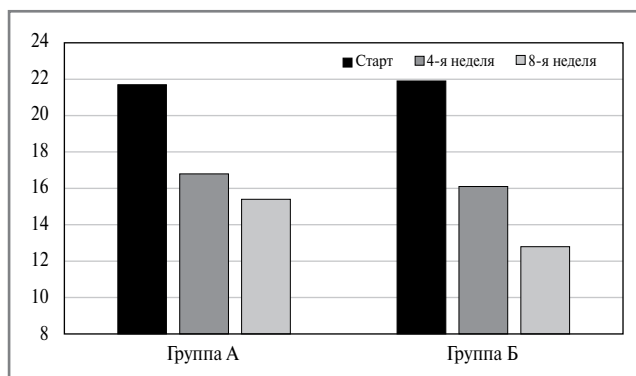
шение функции сустава на протяжении всего периода наблюдения. Динамика функциональной недостаточности в коленных суставах, оцененная по индексу WOMAC, представлена на **рис. 3**. К 8-й неделе наблюдения функция коленного сустава улучшилась на +58 и +75% в группах А и Б соответственно ( $p=0,03$ ). В обеих группах влияние проводимой терапии на функцию коленных суставов в течение первой недели оказалось минимальным, составив +12 и +7% соответственно ( $p=0,07$ ). Функциональная активность в суставе была тем выше, чем длительнее проводилась терапия данных пациентов.

Потребность во вспомогательной обезболивающей терапии (число дней, когда пациенту требовался дополнительный прием НПВП) составила в группе А  $14,8 \pm 3,4$  дня на 4-й неделе исследования и  $4,3 \pm 1,8$  дня к 8-й неделе наблюдения ( $p=0,04$  в сравнении со стартом). Данные показатели в группе Б составили  $11,7 \pm 4,1$  дня на 4-й неделе наблюдения и  $2,6 \pm 0,5$  дня к 8-й неделе ( $p=0,04$  в сравнении со стартом); **рис. 4**.

Мышечная функция оценена с помощью теста «Встань и иди», измерения скорости ходьбы на 4 м. Так, время, затрачиваемое пациентами на выполнение теста «Встань и иди», в группе А снизилось на 23% к 4-й неделе и на 29% к 8-й неделе наблюдения. В группе Б данные показатели составили 26 и 42% соответственно ( $p=0,038$ ); **рис. 5**.

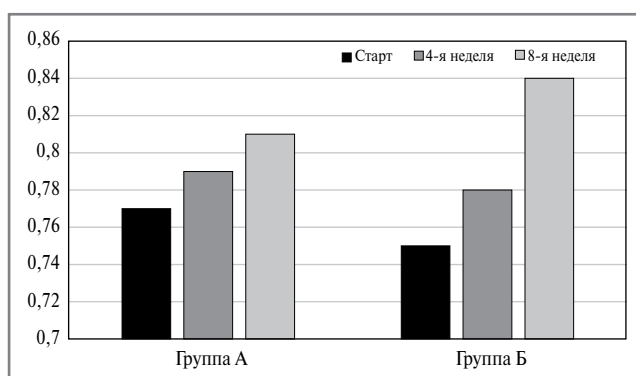
Прирост скорости ходьбы к 4-й неделе составил 3 и 4%, к 8-й неделе – 5 и 12% в группах А и Б соответственно ( $p>0,05$ ); **рис. 6**.

Мышечную силу верхних и нижних конечностей оценивали с помощью кистевой динамометрии и теста с



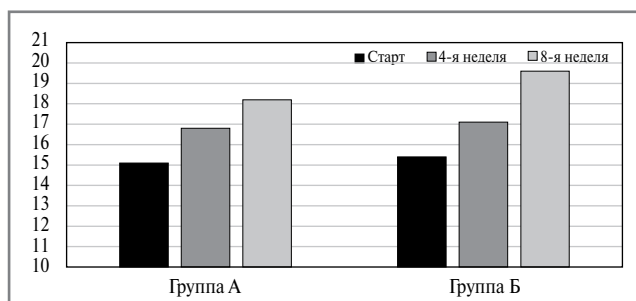
**Рис. 5. Динамика времени выполнения теста «Встань и иди» на фоне терапии в группах, с.**

**Fig. 5. Change of the "stand up and go" test during therapy in groups, s.**



**Рис. 6. Динамика скорости ходьбы на 4 м на фоне терапии в группах, м/с.**

**Fig. 6. Change of 4 m walking speed at during therapy in groups, m/s.**



**Рис. 7. Динамика мышечной силы (кистевая динамометрия) на фоне терапии в группах, кг.**

**Fig. 7. Change of muscle strength (hand dynamometry) during therapy in groups, kg.**

5 подъемами со стула. Динамика показателей мышечной силы верхних конечностей составила на 4-й неделе исследования +11% в обеих группах пациентов, на 8-й неделе +21 и +27% в группах А и Б соответственно; **рис. 7**.

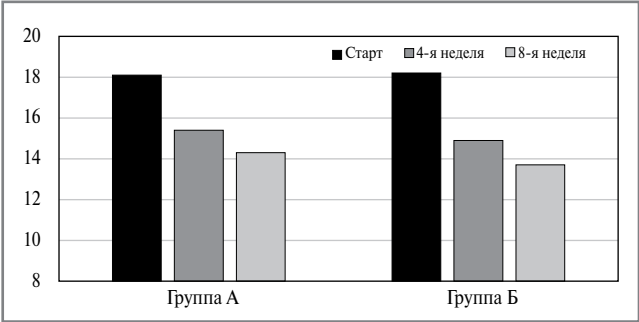
В свою очередь время, затрачиваемое пациентами на осуществление 5 подъемов со стула, на 4-й неделе уменьшилось в группах А и Б на 15 и 18%, а на 8-й неделе наблюдения – на 21 и 25% соответственно ( $p=0,042$  и  $0,047$  соответственно в группах, 8-я неделя в сравнении со стартом, межгрупповые различия не достоверны); **рис. 8**.

**Таблица 5. Аргументы в пользу возможного сочетания нутриентов в терапии боли пациентов с ОА, составившие гипотезу данного исследования**

**Table 5. Arguments supporting the use of a nutrient combination for the treatment of pain in OA patients, which formed the hypothesis of this study**

| Эффекты                                                                  | ХС/ГГ, МСМ | Коллаген                        |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Снижение активности нуклеарного фактора каппа-би                         | +          | -                               |
| Снижение синтеза антител к собственному коллагену                        | -          | Неденатурированный              |
| Стимуляция синтеза собственного коллагена                                | +/-        | Гидролизированный               |
| Антиапоптотический эффект                                                | +          | Гидролизированный               |
| Стимуляция синтеза противовоспалительных медиаторов кишечной микробиотой | +          | Гидролизированный               |
| Снижение активности остеокластов                                         | +          | Гидролизированный               |
| Влияние на системное воспаление                                          | +          | +                               |
| Доказанно снижает интенсивность боли                                     | +          | +                               |
| Улучшает функции суставов                                                | +          | +                               |
| Систематические обзоры и метаанализы                                     | +          | +                               |
| Замедляет прогрессирование ОА                                            | +          | Ожидаем результаты исследований |

Следует отметить, что результаты данного исследования невозможно сопоставить с результатами иных исследований, поскольку схожих по дизайну работ в доступной литературе не найдено. Однако следует признать наличие достаточного количества исследований последних лет, в которых оцениваются эффективность и безопасность композиций фармаконутриентов [12], в том числе и используемая в представленном исследовании композиция ХС/ГГ/МСК/ГК [13]. Традиционно данные исследования в качестве контрольной группы представляют пациентов, которым назначены лишь НПВП. Интересными являются результаты исследования ГЛАДИОЛУС [14], где в группе получающих комбинацию гликозамингликан-пептидного комплекса (ГПК) и диацереина получен лучший результат эффективности в сравнении с группой, которой назначен лишь ГПК. Результаты исследования ожидаемы, поскольку ГПК и диацереин имеют разные мишени в патогенезе ОА и боли. Обсуждаемое исследование имеет ту же гипотезу: комбинации фармаконутриентов и лекарственных средств, рекомендованных в терапии ОА, с разными патогенетическими мишенями, по-видимому, должны обладать синергическим эффектом, приводить к большему подавлению воспаления в структурах сустава и, соответственно, к лучшему клиническому результату.



**Рис. 8. Динамика мышечной силы (тест с 5 подъемами со стула) на фоне терапии в группах, с.**

**Fig. 8. Change of muscle strength ("5 times sit-to-stands" test) during therapy in groups, s.**

В частности, по мнению авторов, обоснованность используемых комбинаций представлена в табл. 5.

Следовательно, исходя из гипотезы о большем подавлении воспаления и сочетании иных фармакодинамических эффектов у комбинации нутриентов, можно предположить лучший результат по снижению интенсивности боли и уменьшению нарушений функций. По сути, результаты исследования и продемонстрировали ожидаемый результат, а по данным точкам группа комбинации ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном продемонстрировала лучший результат нивелирования БС и улучшения функций суставов.

В исследовании оценено физическое функционирование пациентов. В качестве одного из важнейших результатов можно назвать улучшение показателей физического функционирования пациентов, получающих терапию боли при ОА. При этом лучшая клиническая результативность лечения ОА в группе комбинированного применения фармаконутриентов в сочетании с коллагеном в сравнении с группой без препарата коллагена продемонстрировала и лучший результат улучшения физического функционирования. Следует предположить, что использование синергической комбинации, в том числе нефиксированной в «одной таблетке», позволяет не только добиться большего результата в терапии ОА, но и улучшить функциональный статус пациентов. Поскольку в ближайшее время мы вряд ли увидим инновационные лекарственные препараты для терапии ОА, следует искать новые резервы повышения эффективности и безопасности терапии, используя комбинации доказанных средств, даже если они не фиксированы в одной лекарственной форме. Это согласуется с мнением экспертов OARSI [15], которые отмечают, что именно нутриенты, витамины и специализированные диеты в настоящее время составляют самый востребованный пул интервенций для пациентов с ОА.

**Анализ безопасности**

В ходе исследования не зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. В группе А отмечены 2 случая легкой диспепсии, в группе Б – 1 случай транзиторного зуда кожи. Все побочные эффекты разрешились самостоятельно без отмены лечения. На данный момент существует не так много публикаций, посвященных исследованию эффективности комбинированной терапии ХС и ГГ у пациентов с ОА. В результате метаанализа Z. Meng и соавт. (2023 г.), посвященного оценке эффективности и безопасности комбинации ГГ и ХС при ОА коленного сустава, подтверждено, что комбинация ГГ и ХС эффективна и в определенной степени превосходит другие методы лечения ОА

коленного сустава. В данный метаанализ вошли 8 рандомизированных контролируемых исследований, а общее число пациентов составило 3793, при этом 1067 человек получали комбинацию ХС и ГГ [16].

### Ограничения исследования

Несмотря на значимые результаты, исследование имеет ряд ограничений. Небольшой размер выборки ( $n=30$  в группе) может ограничивать статистическую мощность, особенно для пограничных значений (например,  $p=0,04$ ). Для подтверждения выводов необходимы более масштабные многоцентровые исследования.

### Заключение

Таким образом, результаты исследования АСТРОНАВТ показали большую эффективность комбинации ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном в сравнении с комбинацией ХС/ГГ/МСМ/ГК при стартовой терапии обострений ОА коленного сустава у коморбидных пациентов, в частности отмечены большее снижение интенсивности БС (на 76% по шкале WOMAC и на 16% по ВАШ в группе ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном), меньшая потребность в НПВП (число дней, когда пациенту требовался дополнительный прием НПВП, в группе ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном уменьшилось на  $2,6 \pm 0,5$  к 8-й неделе по сравнению со стартом), большее увеличение физической активности (прирост скорости ходьбы к 8-й неделе на 12% в группе ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном), а также более выраженное улучшение мышечной силы и функции (время, затрачиваемое пациентами на осуществление 5 подъемов со стула на 8-й неделе уменьшилось на 25% в группе ХС/ГГ/МСМ/ГК с коллагеном).

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны АО «Нижфарм».

**Disclosure of interest.** The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be

perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by Nizhpharm JSC.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке АО «Нижфарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** The study was prepared with financial support from Nizhpharm JSC. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет); протокол №20 от 16.04.2023. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of RSCRC of Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), protocol №20 dated 16.04.2023. Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

### Список сокращений

БС – болевой синдром  
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
ГГ – глюкозамин  
ГК – гиалуроновая кислота  
ГПК – гликозамингликан-пептидный комплекс

МСМ – метилсульфонилметан  
НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат  
ОА – остеоартрит  
ХС – хондроитина сульфат  
WOMAC – валидизированная шкала оценки тяжести ОА

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wu R, Guo Y, Chen Y, Zhang J. Osteoarthritis burden and inequality from 1990 to 2021: a systematic analysis for the global burden of disease Study 2021. *Sci Rep.* 2025;15(1):8305. DOI:10.1038/s41598-025-93124-z
2. Наумов А.В., Воробьева Н.М., Ховасова Н.О., и др. Распространенность остеоартрита и его ассоциации с гериатрическими синдромами у лиц старше 65 лет: данные российского эпидемиологического исследования ЭВКАЛИПТ. *Терапевтический архив.* 2022;93(12):1482-40 [Naumov AV, Vorobyeva NM, Khovasova NO, et al. The prevalence of osteoarthritis and its association with geriatric syndromes in people over 65: data from the Russian epidemiological study EVKALIP. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;93(12):1482-40 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201268
3. Veronese N, Honvo G, Bruyère O, et al. Knee osteoarthritis and adverse health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(2):245-52. DOI:10.1007/s40520-022-02289-4
4. Ritsuno Y, Kawado M, Morita M, et al. Impact of musculoskeletal disorders on healthy life expectancy in Japan. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2021;22(1):661. DOI:10.1186/s12891-021-04539-4
5. Herrero-Beaumont G, Castro-Dominguez F, Migliore A, et al. Systemic osteoarthritis: the difficulty of categorically naming a continuous condition. *Aging Clin Exp Res.* 2024;36(1):45. DOI:10.1007/s40520-024-02714-w
6. Stabler TV, Huang Z, Montell E, et al. Chondroitin sulphate inhibits NF-κB activity induced by interaction of pathogenic and damage

- associated molecules. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25(1):166-74. DOI:10.1016/j.joca.2016.08.012
7. Fioravanti A, Colloidal G. In vitro effects of chondroitin sulfate. *Adv Pharmacol*. 2006;53:449-65. DOI:10.1016/S1054-3589(05)53022-9
8. Ewald CY. Drug Screening Implicates Chondroitin Sulfate as a Potential Longevity Pill. *Front Aging*. 2021;2:741843. DOI:10.3389/fragi.2021.741843
9. Dar QA, Schott EM, Catheline SE, et al. Daily oral consumption of hydrolyzed type I collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174705. DOI:10.1371/journal.pone.0174705
10. Holwerda AM, van Loon LJC. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutr Rev*. 2022;80(6):1497-514. DOI:10.1093/nutrit/nuab083
11. Zheng Y, Hongyu Zh, Aiqing L, et al. The effects of Undenatured type II collagen on inflammatory mediators and oxidative stress in an osteoarthritis rat model. *IOP Conference Series. Earth and Environmental Science*. 2020;598(1):012067. DOI:10.1088/1755-1315/598/1/012067
12. Бердюгин К.А., Кадынцев И.В., Бердюгина О.В., и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава. *Современная ревматология*. 2020;14(3):63-70 [Berdyugin KA, Kadyntsev IV, Berdyugina OV, et al. Evaluation of the efficiency and safety of combined therapy with a symptomatic sustained-release drug and hyaluronic acid versus monotherapy with hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):63-70 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-3-63-70
13. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., и др. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):49-54 [Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Use of ARTRA MSM FORTE in patients with knee osteoarthritis: Results of a randomized open-label comparative study of the efficacy and tolerability of the drug. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2015;87(12):49-54 (in Russian)].
14. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). *Современная ревматология*. 2020;14(2):76-83 [Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozheva EY, et al. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):76-83 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-76-83
15. Quicke J, Conaghan P, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021;30(2):196-206. DOI:10.1016/j.joca.2021.10.003
16. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023;143(1):409-21. DOI:10.1007/s00402-021-04326-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Мочевая кислота и состояние скелетных мышц у женщин с ревматоидным артритом

О.В. Добровольская<sup>✉</sup>, М.В. Козырева, Н.В. Демин, Н.В. Торопцова

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

## Аннотация

**Цель.** Изучить ассоциацию уровня мочевой кислоты (МК) с массой, силой и физической работоспособностью скелетных мышц у женщин с ревматоидным артритом (РА).

**Материалы и методы.** Обследованы 130 женщин (возраст 61 [53; 66] лет) с достоверным РА, подписавших информированное согласие. Проведено клинико-лабораторное обследование, включая оценку мышечной силы, физической работоспособности. Выполнена двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия по программе «все тело».

**Результаты.** Медиана уровня МК составила 262,8 [197,4; 310,5] мкмоль/л, частота гиперурикемии – 9,2%. Установлены прямые корреляции МК с общим мышечным индексом ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ), аппендикулярным мышечным индексом ( $r=0,24$ ;  $p=0,006$ ). Эта связь подтверждена в множественном линейном регрессионном анализе ( $b^*=0,38$ ;  $p<0,001$  и  $b^*=0,29$ ;  $p<0,001$  соответственно). Не выявлено связи между уровнем МК и параметрами, связанными с РА (длительностью заболевания, приемом глюкокортикоидов, серопозитивностью по ревматоидному фактору и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, скорости оседания эритроцитов, С-реактивному белку и индексу DAS-28), а также с мышечной силой. Обнаружена негативная связь уровня МК с показателями физической работоспособности. **Заключение.** Среди женщин с РА частота гиперурикемии составила 9,2%. Множественный регрессионный анализ подтвердил независимую взаимосвязь между мышечной массой и уровнем МК.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, мочевая кислота, гиперурикемия, саркопения, индекс качества мышцы, мышечная масса, физическая работоспособность

**Для цитирования:** Добровольская О.В., Козырева М.В., Демин Н.В., Торопцова Н.В. Мочевая кислота и состояние скелетных мышц у женщин с ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2025;97(5):427–433. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203215

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2025 г.

ORIGINAL ARTICLE

## Uric acid and skeletal muscle status in females with rheumatoid arthritis

Olga V. Dobrovolskaya<sup>✉</sup>, Maria V. Kozyreva, Nikolay V. Demin, Natalia V. Toroptsova

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the association of uric acid (UA) levels with skeletal muscle mass, strength and physical performance in women with rheumatoid arthritis (RA).

**Materials and methods.** One hundred thirty women (median age 61 [53; 66] years) with confirmed RA who signed informed consent were examined. A clinical and laboratory examination was performed, including an assessment of muscle strength, physical performance. Dual-energy X-ray absorptiometry according to the “whole body” program was done.

**Results.** The median UA level was 262.8 [197.4; 310.5]  $\mu\text{mol/l}$ , the incidence of hyperuricemia was 9.2%. Positive correlations of UA with the total lean mass index ( $r=0.32$ ;  $p<0.001$ ), appendicular lean mass index ( $r=0.24$ ;  $p=0.006$ ) were established. These associations were confirmed in multiple linear regression analysis ( $b^*=0.38$ ;  $p<0.001$  and  $b^*=0.29$ ;  $p<0.001$ , respectively). There was no association between the level of UA and RA parameters (duration of the disease, glucocorticoid intake, RF and ACCP seropositivity, ESR, CRP and DAS-28 index), as well as with muscle strength. A negative correlation between the level of UA and parameters of physical performance was found.

**Conclusion.** The frequency of hyperuricemia was 9.2% in women with RA. Multiple regression analysis confirmed an independent association between lean mass and UA level.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, uric acid, hyperuricemia, sarcopenia, muscle quality index, lean mass, physical performance

**For citation:** Dobrovolskaya OV, Kozyreva MV, Demin NV, Toroptsova NV. Uric acid and skeletal muscle status in females with rheumatoid arthritis. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):427–433. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203215

Низкая мышечная масса является одной из составляющих саркопении – синдрома, приводящего к увеличению риска падений, переломов и смертности [1]. При ревматоидном артрите (РА) саркопения может быть как первичной, так и вторичной, являя собой в первом случае сопутствующее возрастзависимое заболевание, а во втором – осложнение

РА, связанное с различными патогенетическими механизмами, в том числе с повышением активности провоспалительных цитокинов [2] и оксидативным стрессом, который может влиять на мышечную ткань у молодых людей [3].

Предполагается, что мочевая кислота (МК), являясь одним из наиболее мощных естественных антиоксидан-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Добровольская Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеопороза. E-mail: olgavdobr@mail.ru

Козырева Мария Витальевна – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза

Демин Николай Викторович – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза

Торопцова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, зав. лаб. остеопороза

<sup>✉</sup>Olga V. Dobrovolskaya. E-mail: olgavdobr@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2809-0197

Maria V. Kozyreva. ORCID: 0000-0003-0560-3495

Nikolay V. Demin. ORCID: 0000-0003-0961-9785

Natalia V. Toroptsova. ORCID: 0000-0003-4739-4302

тов, может оказывать протективное действие на мышечную ткань, защищая ее от окислительного повреждения активными формами кислорода [4]. Алиментарный компонент патогенеза саркопении может быть связан и с недостаточным уровнем МК в организме, так как он напрямую зависит от потребления белков и углеводов, а более низкие количества МК связывают с нарушениями питания, которые могут вести к ухудшению функционального состояния мышечной ткани [5]. В целом связь между уровнем МК и состоянием мышечной ткани, по данным различных авторов, неоднозначна, наряду с доказательствами прямой связи имеются работы с противоположными результатами [6, 7].

Большинство исследований функционального статуса скелетных мышц в зависимости от урикемии представлено у лиц без воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Чаще всего при РА изучается связь урикемии с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [8], а представленные в литературе результаты ассоциации МК с активностью РА носят противоречивый характер. Например, D. Alkhudir и соавт. выявили обратную зависимость между активностью РА и величиной урикемии [9], а D. Nada и соавт. расценили повышенный уровень МК как маркер тяжести воспаления и связали ГУ с более высокими дозами глюкокортикоидов (ГК) [10].

Необходимо отметить, что отечественные работы по определению взаимосвязи уровня МК и состояния мышечной ткани как в популяции, так и у пациентов с РА весьма немногочисленны, а в мировой литературе больше представлены исследования китайских, корейских и японских авторов. Также практически отсутствуют современные публикации российских авторов по изучению связи МК и связанных с РА лабораторных параметров.

**Цель исследования** – изучить ассоциацию уровня МК с массой, силой и физической работоспособностью скелетных мышц у женщин с РА.

## Материалы и методы

Обследованы женщины с подтвержденным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и Европейского альянса ассоциаций ревматологов (2010 г.) РА в возрасте 40–75 лет, подписавшие информированное согласие. В исследование не включали пациенток, имевших асептические некрозы костей, образующих крупные суставы верхних и нижних конечностей, эндопротезы и металлоконструкции, искажающие результаты двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual X-ray Absorptiometry – DXA). Также критериями невключения являлись недостаточность кровообращения IIБ–III стадии, дыхательная недостаточность 2–3-й степени, хронический гепатит, цирроз печени, воспалительные заболевания кишечника, скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин, заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, первичный гиперпаратиреоз), перекрестные ревматические синдромы, наблюдение онкологом или психиатром на момент первичного осмотра.

Исследование выполнено в рамках поисковой научной темы ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» и получило одобрение локального этического комитета.

Все анамнестические сведения и результаты обследования внесены в индивидуальную карту пациента и обезличенную электронную базу данных.

Проведено определение мышечной силы и физической работоспособности с помощью кистевой динамометрии, теста «Встань со стула» (ВСС), оценки скорости ходьбы на

4 м и краткого комплекса тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery – SPPB).

Мышечную массу оценивали с помощью DXA (аппарат Lunar Prodigy, GE, США). Анализировали общую мышечную массу (ОММ), аппендикулярную мышечную массу (АММ), представляющую собой сумму массы мышц верхних и нижних конечностей. Также рассчитывали общий и аппендикулярный мышечный индексы (ОМИ и АМИ), определявшиеся как отношение ОММ или АММ к росту (кг/м<sup>2</sup>). Критерием низкой мышечной массы являлись показатели АММ <15 кг и/или АМИ <5,5 кг/м<sup>2</sup>.

Всем пациентам рассчитан индекс качества мышцы (Muscle Quality Index – MQI), который представляет собой отношение суммы мышечной силы кистевого хвата обеих рук к АММ [11].

Суточное потребление кальция с пищей рассчитывали как потребление кальция молочных продуктов + 250 мг.

Лабораторное обследование включало клинический, биохимический (глюкоза, общий холестерин, общий белок, альбумин, креатинин, МК) и иммунологический (ревматоидный фактор – РФ, антитела к циклическому цитруллинному пептиду – АЦЦП, С-реактивный белок – СРБ) анализы крови. МК >360 мкмоль/л определялась как гиперурикемия (ГУ). Для сравнительного анализа включенные лица разделены на 4 группы ( $n=32$ ;  $n=33$ ;  $n=32$  и  $n=33$  соответственно) в зависимости от квартиля значения МК: 1-я группа – МК <25-го квартиля, 2-я группа – МК от 25-го квартиля до медианы, 3-я группа – МК от медианы до 75-го квартиля и 4-я группа – МК >75-го квартиля.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью Statistica (data analysis software system, version 12; [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com), USA). Все данные проверены на соответствие закону нормального распределения методом Шапиро–Уилка, результаты большинства изучаемых параметров не соответствовали нормальному распределению и представлены как медиана и межквартильный размах ( $Me$  [Q25; Q75]). Значимость различий для непрерывных показателей определяли по  $U$ -тесту Манна–Уитни (для двух групп), критерию Краскела–Уоллиса (для нескольких независимых групп); при сравнении частот использовался критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат). Взаимосвязь между уровнем МК и клиническими признаками изучали с помощью корреляционного анализа по Спирмену, линейного регрессионного анализа. О статистической значимости полученных результатов говорили при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованы 130 женщин с РА, медиана возраста составила 61 год. Только у 14 (10,8%) пациенток не отмечено сопутствующих заболеваний. Характеристика обследованной группы представлена в **табл. 1**.

Проведен сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациенток в зависимости от уровня МК (**табл. 2**). Значимые различия между группами выявлены по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), частоте встречаемости ожирения и гиперхолестеринемии, уровню креатинина. Группы не различались в зависимости от уровня МК по показателям, связанным с течением РА, – его длительности, частоте приема ГК, серопозитивности по РФ и АЦЦП, СОЭ, СРБ и индексу DAS-28 ( $p > 0,05$ ).

При сравнении групп с разным уровнем МК по показателям мышечной массы выявлены значимые различия как по общим, так и по аппендикулярным параметрам. Отмечено линейное нарастание ОМИ и АМИ в зависимости от увеличения квартиля МК (**табл. 3**). Параметры

**Таблица 1. Характеристика обследованной группы пациенток с РА****Table 1. Characteristics of the examined group of patients with rheumatoid arthritis (RA)**

| Показатель                                                | N=130                |
|-----------------------------------------------------------|----------------------|
| Возраст, лет, <i>Me</i> [Q25; Q75]                        | 61 [53; 66]          |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> [Q25; Q75]             | 25,7 [23,1; 29,7]    |
| ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , абс. (%)                       | 30 (23,1)            |
| Постменопауза, абс. (%)                                   | 115 (88,5)           |
| Длительность постменопаузы, лет, <i>Me</i> [Q25; Q75]     | 12 [7; 18]           |
| Потребление кальция с пищей, мг/сут, <i>Me</i> [Q25; Q75] | 613,2 [458,0; 812,0] |
| Длительность РА, лет, <i>Me</i> [Q25; Q75]                | 8 [4; 14]            |
| Прием ГК, абс. (%)                                        | 72 (55,4)            |
| РФ+, абс. (%)                                             | 104 (80,0)           |
| АЦЦП+, абс. (%) *                                         | 98 (78,4)            |
| СОЭ, мм/ч, <i>Me</i> [Q25; Q75]                           | 21 [14; 40]          |
| СРБ, мг/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                           | 6,7 [1,8; 17,4]      |
| DAS-28, <i>Me</i> [Q25; Q75]                              | 5,19 [4,50; 5,91]    |
| Активность, абс. (%)                                      |                      |
| Высокая                                                   | 71 (54,6)            |
| Умеренная                                                 | 55 (42,3)            |
| Низкая/ремиссия                                           | 4 (3,1)              |
| Глюкоза, ммоль/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                    | 5,2 [4,9; 5,7]       |
| Общий холестерин, ммоль/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]           | 5,4 [4,7; 6,2]       |
| Общий белок, г/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                    | 72,8 [69,9; 75,8]    |
| Альбумин, г/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                       | 42,9 [40,3; 46,5]    |
| Креатинин, мкмоль/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                 | 65,0 [58,4; 77,5]    |
| МК, мкмоль/л, <i>Me</i> [Q25; Q75]                        | 262,8 [197,4; 310,5] |
| ГУ, абс. (%)                                              | 12 (9,2)             |
| ОММ, кг, <i>Me</i> [Q25; Q75]                             | 39,3 [34,9; 43,5]    |
| ОМИ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> [Q25; Q75]             | 14,9 [13,6; 16,8]    |
| АММ, кг, <i>Me</i> [Q25; Q75]                             | 16,7 [14,7; 18,4]    |
| АМИ, кг/м <sup>2</sup> , <i>Me</i> [Q25; Q75]             | 6,4 [5,6; 7,1]       |
| Низкая мышечная масса, абс. (%)                           | 43 (33,1)            |
| Сопутствующие заболевания, абс. (%)                       |                      |
| Гипертоническая болезнь                                   | 74 (56,9)            |
| Ишемическая болезнь сердца                                | 21 (16,2)            |
| Цереброваскулярные болезни                                | 16 (12,3)            |
| Хроническая обструктивная болезнь легких                  | 20 (15,4)            |
| Язвенная болезнь                                          | 20 (15,4)            |
| Желчнокаменная болезнь                                    | 33 (25,4)            |
| Мочекаменная болезнь                                      | 19 (14,6)            |
| Остеопороз                                                | 55 (42,3)            |

\*Здесь и далее в табл. 2: АЦЦП определен у 125 человек.

функционального состояния скелетных мышц не показали подобной однонаправленной зависимости от уровня МК: сила мышц верхних конечностей, MQI и скорость ходьбы не различались между группами с различным уровнем МК ( $p>0,05$ ), а результаты ВСС и SPPB оказались наихудшими у женщин с МК≥310,5 мкмоль/л (см. табл. 3).

В табл. 4 представлены данные корреляционного анализа, проведенного для выявления связи между уровнем МК и изучаемыми параметрами у женщин с РА. Установлены значимые слабые и умеренные прямые корреляционные связи между урикемией и возрастом, ИМТ, длительностью постменопаузального периода, уровнем общего холестерина и креатинина. Также прямая корреляция установлена между уровнем МК и показателями мышечной массы. В то же время связь уровня МК с мышечной силой и физической работоспособностью либо отсутствовала (кистевая динамометрия, MQI), либо при увеличении урикемии показатели функционального статуса скелетных мышц значимо ухудшались (результаты ВСС, скорости ходьбы и SPPB).

При проведении анализа взаимосвязи ОМИ и АМИ с мышечным статусом не получено корреляций с показателями мышечной силы и функциональной работоспособности ( $p>0,05$  для всех сравнений), что может быть связано с выраженным суставным синдромом у пациентов с высокой активностью РА.

Проведен однофакторный линейный регрессионный анализ для выявления взаимосвязи между мышечной массой и МК, а также показателями, которые не коррелировали или слабо коррелировали с уровнем МК. В результате этого анализа выявлена взаимосвязь ОМИ и АМИ только с суточным потреблением кальция, приемом ГК и уровнем МК.

С помощью множественного линейного регрессионного анализа определена независимая взаимосвязь между мышечной массой и уровнем МК для ОМИ, а для АМИ выявлена ассоциация с потреблением кальция и уровнем МК. Прием ГК не влиял как на ОМИ, так и на АМИ ( $p>0,05$ ); табл. 5.

## Обсуждение

В представленной работе мы попытались прояснить взаимосвязь между уровнем сывороточной МК с активностью РА и состоянием мышечной ткани. Обследованная группа женщин с РА представляла собой госпитальную выборку, с чем связана высокая активность РА у большинства обследованных лиц (средний DAS-28 составил 5,19); у незначительного числа пациенток была низкая активность или ремиссия заболевания (3,1%). Вероятно, этим можно объяснить отсутствие значимой связи уровня МК с такими параметрами, как СОЭ, СРБ и DAS-28. Кроме того, в нашей группе оказалась незначительной частота ГУ (9,2%) в отличие от когорты, обследованной D. Nada и соавт., где ГУ выявлена у 60% пациенток с РА. Данный факт не может быть объяснен только тем, что в нашей группе отсутствовали лица мужского пола. В упомянутой работе соотношение мужчин и женщин оказалось 1:5, но авторам удалось выявить связь между более высоким уровнем именно ГУ со значимо большими показателями DAS-28 [10]. В то же время D. Alkhudir и соавт. первоначально при сравнительном анализе не выявили различий по DAS-28 между лицами с высоким и нормальным уровнем МК (≥357 и <357 мкмоль/л соответственно), но после корректировки по ряду показателей ими установлено, что низкий уровень МК связан с более высоким DAS-28. Однако в этом исследовании средняя величина

Таблица 2. Сравнительная характеристика женщин с РА в зависимости от уровня МК  
Table 2. Comparative characteristics of females with RA by the uric acid (UA) level

| Показатель                                          | МК<br><197,4 мкмоль/л<br>(Q1; n=32) | МК<br>197,4–<262,8 мкмоль/л<br>(Q2; n=33) | МК<br>262,8–<310,5 мкмоль/л<br>(Q3; n=32) | МК<br>≥310,5 мкмоль/л<br>(Q4; n=33) | p                |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| Возраст, лет, Me [Q25; Q75]                         | 58 [49; 63]                         | 56 [51; 66]                               | 63 [55; 69]                               | 64 [60; 66]                         | <b>0,005</b>     |
| ИМТ, кг/м², Me [Q25; Q75]                           | 24,8 [21,9; 27,6]                   | 23,6 [22,1; 26,6]                         | 25,5 [23,7; 29,6]                         | 29,7 [26,4; 35,4]                   | <b>&lt;0,001</b> |
| ИМТ≥30 кг/м², абс. (%)                              | 3 (9,4)                             | 4 (12,1)                                  | 8 (25)                                    | 15 (45,5)                           | <b>0,002</b>     |
| Длительность постмено-<br>паузы, лет, Me [Q25; Q75] | 10 [6; 17]                          | 11 [5; 16]                                | 13 [7; 19]                                | 13 [10; 18]                         | >0,05            |
| Длительность РА, лет,<br>Me [Q25; Q75]              | 7 [3; 10]                           | 8 [4; 16]                                 | 9 [4; 13]                                 | 9 [4; 15]                           | >0,05            |
| Прием ГК, абс. (%)                                  | 15 (46,9)                           | 17 (51,5)                                 | 20 (62,5)                                 | 20 (60,6)                           | >0,05            |
| РФ+, абс. (%)                                       | 25 (78,1)                           | 27 (81,8)                                 | 25 (78,1)                                 | 27 (81,8)                           | >0,05            |
| АЦЦП+, абс. (%) *                                   | 23 (76,7)                           | 26 (86,7)                                 | 26 (81,3)                                 | 23 (69,7)                           | >0,05            |
| СОЭ, мм/ч, Me [Q25; Q75]                            | 24 [14; 58]                         | 22 [18; 38]                               | 19 [14; 38]                               | 19 [13; 29]                         | >0,05            |
| СРБ, мг/л, Me [Q25; Q75]                            | 9,1 [3,0; 23,9]                     | 5,1 [2,6; 11,0]                           | 5,3 [4,8; 6,0]                            | 6,9 [1,4; 17,6]                     | >0,05            |
| DAS-28, балл, Me [Q25; Q75]                         | 5,62 [4,60; 5,91]                   | 5,25 [4,40; 5,89]                         | 5,22 [4,74; 6,03]                         | 4,93 [4,29; 5,51]                   | >0,05            |
| Глюкоза, ммоль/л,<br>Me [Q25; Q75]                  | 5,2 [5,0; 5,5]                      | 5,2 [4,9; 5,6]                            | 5,2 [4,8; 5,9]                            | 5,4 [5,1; 5,7]                      | >0,05            |
| Общий холестерин,<br>ммоль/л, Me [Q25; Q75]         | 5,1 [4,4; 6,1]                      | 5,3 [4,5; 5,9]                            | 5,6 [4,7; 6,5]                            | 5,8 [5,0; 6,2]                      | >0,05            |
| Гиперхолестеринемия,<br>абс. (%)                    | 9 (28,1)                            | 13 (39,4)                                 | 18 (56,3)                                 | 20 (60,6)                           | <b>0,031</b>     |
| Общий белок, г/л,<br>Me [Q25; Q75]                  | 72,6 [69,6; 74,0]                   | 74,1 [68,1; 75,9]                         | 73,4 [70,6; 79,1]                         | 71,9 [70,3; 76,9]                   | >0,05            |
| Альбумин, г/л,<br>Me [Q25; Q75]                     | 42,4 [38,6; 44,8]                   | 43,0 [39,4; 45,3]                         | 44,2 [38,7; 42,9]                         | 44,7 [41,4; 48,6]                   | >0,05            |
| Креатинин, мкмоль/л,<br>Me [Q25; Q75]               | 56,0 [51,0; 65,0]                   | 67,9 [60,7; 75,0]                         | 67,0 [59,9; 79,5]                         | 74,1 [64,5; 83,0]                   | <b>&lt;0,001</b> |

Таблица 3. Сравнительная характеристика мышечной массы, силы и физической работоспособности скелетных мышц у женщин с РА в зависимости от уровня МК  
Table 3. Comparative characteristics of muscle mass, strength, and physical performance of skeletal muscles in females with RA by the UA level

| Показатель                   | МК<br><197,4 мкмоль/л<br>(Q1; n=32) | МК<br>197,4–<262,8 мкмоль/л<br>(Q2; n=33) | МК<br>262,8–<310,5 мкмоль/л<br>(Q3; n=32) | МК<br>≥310,5 мкмоль/л<br>(Q4; n=33) | p               |
|------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| ОММ, кг,<br>Me [Q25; Q75]    | 38,4 [34,0; 40,3]                   | 38,2 [33,9; 41,9]                         | 40,7 [36,3; 43,6]                         | 42,4 [37,7; 47,8]                   | <b>0,008</b>    |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-4}=0,006$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{2-4}=0,008$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-3}=0,037$ |
| ОМИ, кг/м²,<br>Me [Q25; Q75] | 14,2 [13,3; 15,1]                   | 14,6 [13,3; 15,9]                         | 15,6 [14,1; 17,2]                         | 16,6 [14,4; 18,7]                   | <b>0,001</b>    |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-4}=0,001$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{2-4}=0,001$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-3}=0,006$ |
| АММ, кг,<br>Me [Q25; Q75]    | 15,9 [14,5; 17,9]                   | 15,9 [14,2; 17,5]                         | 16,8 [14,8; 18,3]                         | 18,0 [15,4; 19,9]                   | <b>0,046</b>    |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-4}=0,028$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{2-4}=0,010$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-3}=0,028$ |
| АМИ, кг/м²,<br>Me [Q25; Q75] | 5,9 [5,5; 6,6]                      | 6,0 [5,3; 6,7]                            | 6,5 [5,9; 7,1]                            | 7,0 [5,8; 7,7]                      | <b>0,008</b>    |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{1-4}=0,011$ |
|                              |                                     |                                           |                                           |                                     | $p_{2-4}=0,003$ |

**Таблица 3. Сравнительная характеристика мышечной массы, силы и физической работоспособности скелетных мышц у женщин с РА в зависимости от уровня МК (Окончание)**  
**Table 3. Comparative characteristics of muscle mass, strength, and physical performance of skeletal muscles in females with RA by the UA level (End)**

| Показатель                          | МК<br><197,4 мкмоль/л<br>(Q1; n=32) | МК<br>197,4–<262,8 мкмоль/л<br>(Q2; n=33) | МК<br>262,8–<310,5 мкмоль/л<br>(Q34; n=32) | МК<br>≥310,5 мкмоль/л<br>(Q4; n=33) | p                                                                             |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Низкая мышечная масса, абс. (%)     | 13 (40,6)                           | 12 (36,4)                                 | 10 (31,3)                                  | 8 (24,2)                            | >0,05                                                                         |
| Динамометрия, кг, Me [Q25; Q75]     | 10 [8; 14]                          | 12 [9; 15]                                | 12 [8; 18]                                 | 10 [8; 16]                          | >0,05                                                                         |
| MQI, Me [Q25; Q75]                  | 1,26 [0,93; 1,76]                   | 1,38 [1,02; 1,93]                         | 1,58 [1,11; 2,11]                          | 1,37 [1,03; 1,75]                   | >0,05                                                                         |
|                                     |                                     |                                           |                                            |                                     | <b>0,040</b>                                                                  |
| BCC, с, Me [Q25; Q75]               | 16,2 [12,2; 22,8]                   | 15,5 [12,4; 22,0]                         | 16,4 [14,0; 19,6]                          | 20,0 [16,5; 25,5]                   | p <sub>1–4</sub> =0,043<br>p <sub>2–4</sub> =0,011<br>p <sub>3–4</sub> =0,023 |
| Скорость ходьбы, м/с, Me [Q25; Q75] | 0,86 [0,70; 1,04]                   | 0,87 [0,75; 1,09]                         | 0,90 [0,68; 1,08]                          | 0,75 [0,57; 0,90]                   | >0,05                                                                         |
|                                     |                                     |                                           |                                            |                                     | <b>0,002</b>                                                                  |
| SPPB, балл, Me [Q25; Q75]           | 9 [8; 11]                           | 9 [9; 11]                                 | 9 [7; 10]                                  | 7 [6; 9]                            | p <sub>1–4</sub> =0,002<br>p <sub>2–4</sub> =0,001                            |

**Таблица 4. Корреляционные связи уровня МК с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у женщин с РА**  
**Table 4. Correlation of the UA level with clinical, laboratory and instrumental indicators in females with RA**

| Показатель                                         | Коэффициент корреляции | p            |
|----------------------------------------------------|------------------------|--------------|
| Возраст                                            | 0,35                   | <0,001       |
| ИМТ                                                | 0,34                   | <0,001       |
| Длительность постменопаузы                         | 0,22                   | <b>0,018</b> |
| Длительность РА                                    | 0,07                   | >0,05        |
| Прием ГК                                           | 0,10                   | >0,05        |
| Лабораторные показатели                            |                        |              |
| Глюкоза                                            | 0,12                   | >0,05        |
| Общий холестерин                                   | 0,20                   | <b>0,026</b> |
| Общий белок                                        | 0,04                   | >0,05        |
| Альбумин                                           | 0,13                   | >0,05        |
| Креатинин                                          | 0,43                   | <0,001       |
| Показатели мышечной массы                          |                        |              |
| ОММ                                                | 0,26                   | <b>0,002</b> |
| ОМИ                                                | 0,32                   | <0,001       |
| АММ                                                | 0,18                   | <b>0,035</b> |
| АМИ                                                | 0,24                   | <b>0,006</b> |
| Тесты мышечной силы и физической работоспособности |                        |              |
| Кистевая динамометрия                              | 0,03                   | >0,05        |
| MQI                                                | 0,05                   | >0,05        |
| BCC                                                | 0,21                   | <b>0,021</b> |
| Скорость ходьбы                                    | -0,21                  | <b>0,024</b> |
| SPPB                                               | -0,34                  | <0,001       |

**Таблица 5. Взаимосвязь индексов мышечной массы с уровнем МК, возрастом, потреблением кальция и приемом ГК (множественная линейная регрессия)**  
**Table 5. Relationship of muscle mass indices with UA levels, age, calcium intake, and glucocorticoids use (multiple linear regression)**

| Показатель                   | ОМИ          |        | АМИ          |              |
|------------------------------|--------------|--------|--------------|--------------|
|                              | b* (SEE)     | p      | b* (SEE)     | p            |
| Суточное потребление кальция | 0,14 (0,07)  | >0,05  | 0,15 (0,07)  | <b>0,034</b> |
| Прием ГК                     | -0,05 (0,07) | >0,05  | -0,08 (0,07) | >0,05        |
| МК                           | 0,38 (0,07)  | <0,001 | 0,29 (0,07)  | <0,001       |

DAS-28 составляла всего 2,7±1,3 [9], что существенно отличалось от нашей группы.

Сила кистевого хвата и АММ являются суррогатными маркерами здоровья мышц, но однозначная связь между этими показателями и уровнем МК не установлена. В разных работах показаны как положительные, так и отрицательные корреляции или их отсутствие между величиной урикемии и силой кистевого хвата и АММ [12–14]. Такая разнонаправленность результатов подчеркивает потенциальную ограниченность оценки мышечного статуса только по силе или массе мышц. На основании данных исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011–2014 разработан MQI, который расценивается как более важный, комплексный показатель состояния скелетной мускулатуры [11, 15].

Н. Wen и соавт., используя данные NHANES, установили обратную зависимость между уровнями МК и MQI, которая носила линейный характер и позволила авторам предположить, что влияние МК на MQI является после-

довательным и предсказуемым в наблюдаемом диапазоне МК [16]. Мы не выявили подобную зависимость, напротив, MQI возрастал при увеличении МК от Q1 до Q3, а в Q4 снизился практически до уровня Q2. Вероятно, мы не можем сравнивать наши данные с полученными на популяции в силу ограниченности нашей выборки лицами женского пола, наличия суставных поражений практически у всех обследованных лиц и сравнительно низкого уровня МК. В исследовании Н. Wen и соавт. общее соотношение мужчин и женщин оказалось 1:1, и чем больше был уровень урикемии, тем больше была доля мужчин [16]. MQI как относительный показатель может быть более точным показателем функционального состояния скелетных мышц, и, как нам представляется, необходимо продолжение исследований на различных когортах для увеличения объема информации о данном параметре.

Классические методы оценки состояния мышц в нашей выборке показали значимые различия по всем количественным показателям мышечной массы в зависимости от уровня МК, в большей степени обусловленные разницей между группами Q1 и Q2 с группой Q4 (см. табл. 3, 4). В регрессионном анализе установлено, что независимыми влияющими факторами на мышечную массу были уровень МК и потребление кальция с пищей, что соотносится с данными, полученными нами ранее [17]. Нами показано, что у женщин с РА 40–75 лет прием ГК не оказывал существенного влияния на мышечную массу (см. табл. 5).

Тесты оценки мышечной силы и функции продемонстрировали обратную связь с урикемией, т.е. сила и функциональное состояние скелетных мышц оказались хуже при более высоких значениях МК, что, возможно, связано с ревматоидным поражением суставов. Данные результаты требуют верификации в популяции лиц без ревматических заболеваний и суставной патологии.

## Заключение

Таким образом, в обследованной группе женщин с РА частота ГУ составила 9,2%. Выявлены корреляции между уровнем МК и возрастом, ИМТ, длительностью постменопаузы, уровнем общего холестерина, креатинина, а также с показателями общей и аппендикулярной мышечной мас-

сы, полученных с помощью DXA. Множественный регрессионный анализ подтвердил независимую взаимосвязь между мышечной массой и уровнем МК.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование было поддержано правительством. Госзадание №123041800013-3.

**Funding source.** The study was supported by the Government. State Assignment No. 123041800013-3.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №9 от 06.04.2023). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (Minutes No. 9 dated 06.04.2023). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

АМИ – аппендикулярный мышечный индекс

АММ – аппендикулярная мышечная масса

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

ВСС – тест «Встань со стула»

ГК – глюкокортикоиды

ГУ – гиперурикемия

ИМТ – индекс массы тела

МК – мочевая кислота

ОМИ – общий мышечный индекс

ОММ – общая мышечная масса

РА – ревматоидный артрит

РФ – ревматоидный фактор

СРБ – С-реактивный белок

DXA (Dual X-ray Absorptiometry) – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

MQI (Muscle Quality Index) – индекс качества мышцы

SPPB (The Short Physical Performance Battery) – краткий комплекс тестов физической активности

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. DOI:10.1093/ageing/afy169
2. Díaz BB, González DA, Gannar F, et al. Myokines, physical activity, insulin resistance and autoimmune diseases. *Immunol Lett*. 2018. DOI:10.1016/j.imlet.2018.09.002
3. Hao JQ, Zhuang ZX, Hu SY, et al. Exploring the impact of protein intake on the association between oxidative balance score and lean mass in adults aged 20–59: NHANES 2011–2018. *J Health Popul Nutr*. 2024;43(1):137. DOI:10.1186/s41043-024-00629-w
4. Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of urate transport. *Physiology (Bethesda)*. 2005;20:125–33. DOI:10.1152/physiol.00039.2004
5. García-EsQuinas E, Guallar-Castillón P, Carnicero JA, et al. Serum uric acid concentrations and risk of frailty in older adults. *Exp Gerontol*. 2016;82:160–5. DOI:10.1016/j.exger.2016.07.002
6. Yun J, Kwon RJ, Kim T. Prevalence and clinical characteristics of low skeletal muscle index among adults visiting a health promotion center: Cross-sectional. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(29):e34404. DOI:10.1097/MD.00000000000034404

7. Chen L, Wu L, Li Q, et al. Hyperuricemia Associated with Low Skeletal Muscle in the Middle-Aged and Elderly Population in China. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2022;130(8):546-53. DOI:10.1055/a-1785-3729
8. Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3188. DOI:10.3390/ijms23063188
9. Alkhudir D, Al-Herz A, Saleh K, et al. Serum Uric Acid Level Associated with Disease Activity in Rheumatoid Arthritis Patients. *Open Access Rheumatol*. 2023;15:223-30. DOI:10.2147/OARRR.S418814
10. Nada D, Gaber R, Mahmoud AS, et al. Hyperuricemia Among Egyptian Rheumatoid Arthritis Patients. Is It an Association or an Inflammatory Marker? A Cross-Sectional Observational Study. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:305-14. DOI:10.2147/OARRR.S331488
11. Lopes LCC, Vaz-Gonçalves L, Schincaglia RM, et al. Sex and population-specific cutoff values of muscle Quality index: results from NHANES 2011–2014. *Clin Nutr*. 2022;41(6):1328-34. DOI:10.1016/j.clnu.2022.04.026.
12. Nahas PC, Rossato LT, de Branco FMS, et al. Serum uric acid is positively associated with muscle strength in older men and women: findings from NHANES 1999–2002. *Clin Nutr*. 2021;40(6):4386-93. DOI:10.1016/j.clnu.2020.12.043.
13. García-EsQuinas E, Rodríguez-Artalejo F. Association between serum uric acid concentrations and grip strength: is there effect modification by age? *Clin Nutr*. 2018;37(2):566-72. DOI:10.1016/j.clnu.2017.01.008.
14. Beavers KM, Beavers DP, Serra MC, et al. Low relative skeletal muscle mass indicative of Sarcopenia is associated with elevations in serum uric acid levels: findings from NHANES III. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(3):177-82. DOI:10.1007/s12603-009-0054-5.
15. Weng L, Xu Z, Chen Y, Chen C. Associations between the muscle Quality index and adult lung functions from NHANES 2011–2012. *Front Public Health*. 2023;11:1146456. DOI:10.3389/fpubh.2023.1146456
16. Wen H, Li X, Tan N. Inverse association between uric acid levels and muscle Quality index in adults: a cross-sectional analysis of NHANES 2011–2014. *BMC Public Health*. 2024;24(1):3109. DOI:10.1186/s12889-024-20559-w
17. Сорокина А.О., Демин Н.В., Добровольская О.В., и др. Патологические фенотипы состава тела у больных ревматическими заболеваниями. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):487-94 [Sorokina AO, Demin NV, Dobrovolskaya OV, et al. Pathological phenotypes of body composition in patients with rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):487-94 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2022-487-494

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Взаимосвязь витамина D и остеоартрита

Н.Г. Кашеварова<sup>✉1</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1,2</sup>, Е.А. Таскина<sup>1</sup>, Е.А. Стребкова<sup>1</sup>, Е.П. Шарапова<sup>1</sup>, Н.М. Савушкина<sup>1</sup>, К.М. Михайлов<sup>1</sup>, С.И. Глухова<sup>1</sup>, О.Г. Алексеева<sup>1</sup>, Д.М. Кудинский<sup>1</sup>, Н.В. Демин<sup>1</sup>, Е.Ю. Самаркина<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Остеоартрит (ОА) является распространенным заболеванием суставов и одной из основных причин инвалидности во всем мире. Роль витамина D в происхождении и развитии ОА до сих пор не ясна, однако она может иметь важное значение как для диагностики, так и для своевременного назначения терапии.

**Цель.** В одномоментном исследовании оценить взаимосвязь уровня витамина D с клинико-инструментальными параметрами при ОА.

**Материалы и методы.** В исследование включен 171 пациент в возрасте 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА коленных суставов I–III стадии (по Келлгрену–Лоуренсу) согласно классификации Американского колледжа ревматологов, подписавший информированное согласие. Средний возраст пациентов составил 53,5±9,94 года, индекс массы тела (ИМТ) – 29,8±6,4 кг/м<sup>2</sup>, длительность заболевания 3 [1; 7] года. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ), WOMAC, общего состояния здоровья пациента (ОСЗП). Всем пациентам проводились стандартная рентгенография, ультразвуковое исследование (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) коленных суставов (WORMS), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, лабораторное обследование. Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Statistica 10.

**Результаты.** Нормальные значения витамина D (≥30 нг/мл) выявлены у 62 (36,3%) пациентов, пониженные (<30 нг/мл) – у 109 (63,7%) пациентов, при этом недостаточность (<30 нг/мл, но >20 нг/мл) регистрировалась у 66 (38,6%) пациентов, а дефицит (<20 нг/мл) – у 43 (25,1%). По наличию или отсутствию недостаточности/дефицита витамина D пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с нормальными значениями витамина D, 2-я группа – с недостаточностью, 3-я группа – с дефицитом. Больные трех групп оказались сопоставимы по возрасту и длительности заболевания, но значимо различались по массе тела, ИМТ, объему талии (с преобладанием этих значений в группах со сниженными значениями витамина D;  $p<0,05$ ). Также у данных пациентов отмечались значимо выше показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих (боли, скованности и функциональной недостаточности), хуже ОСЗП, хуже данные по индексу KOOS. У большего числа пациентов 2 и 3-й групп наблюдались ОА тазобедренных суставов и суставов кистей, клинически выявленный синовит, плоскостопие и гипотрофия четырехглавых мышц. При УЗИ значимо чаще выявлялись меньшие размеры хрящевой ткани как по переднемедиальной, так и по переднелатеральной поверхности коленного сустава; при МРТ – чаще остеоит в медиальных мышечках бедренной и большеберцовых костей ( $p<0,05$  для всех значений).

**Заключение.** В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что низкие показатели витамина D в крови (недостаточность/дефицит) ассоциируются с более тяжелым течением ОА коленных суставов. Данные пациенты имели большую массу тела, ИМТ, большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели KOOS, ОСЗП, меньшие размеры хряща в медиальных отделах коленного сустава (по данным УЗИ), у них значимо чаще выявлялся остеоит в медиальных отделах бедренной и большеберцовой костей при МРТ. Кроме того, чаще наблюдались II и III стадии ОА коленных суставов, ОА других локализаций, клинически выявленный синовит, гипотрофия четырехглавых мышц, плоскостопие.

**Ключевые слова:** остеоартрит, витамин D, дефицит, недостаточность

**Для цитирования:** Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Михайлов К.М., Глухова С.И., Алексеева О.Г., Кудинский Д.М., Демин Н.В., Самаркина Е.Ю., Лила А.М. Взаимосвязь витамина D и остеоартрита. Терапевтический архив. 2025;97(5):434–442. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203228

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Кашеварова Наталья Гавриилловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, зав. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Михайлов Кирилл Михайлович – врач-ревматолог ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Глухова Светлана Ивановна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидных артритов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

✉Natalia G. Kashevarova. E-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

Liudmila I. Alekseeva. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Elena A. Taskina. ORCID: 0000-0001-8218-3223

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Evgenia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Kirill M. Mikhaylov. ORCID: 0009-0000-1481-7749

Svetlana I. Glukhova. ORCID: 0000-0002-4285-0869

## Relationship between vitamin D and osteoarthritis

Natalia G. Kashevarova<sup>✉1</sup>, Liudmila I. Alekseeva<sup>1,2</sup>, Elena A. Taskina<sup>1</sup>, Ekaterina A. Strebkova<sup>1</sup>, Evgenia P. Sharapova<sup>1</sup>, Natalya M. Savushkina<sup>1</sup>, Kirill M. Mikhaylov<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<sup>1</sup>, Olga G. Alekseeva<sup>1</sup>, Danil M. Kudinsky<sup>1</sup>, Nikolay V. Demin<sup>1</sup>, Elena Yu. Samarkina<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Osteoarthritis (OA) is a common joint disease and one of the leading causes of disability worldwide. The role of vitamin D in the etiology and development of OA is still unclear, but it may be important for both diagnosis and timely therapy.

**Aim.** To evaluate the relationship of vitamin D levels with clinical and instrumental parameters in OA in a cross-sectional study.

**Materials and methods.** The study included 171 patients aged 40–75 with confirmed knee OA according to the American College of Rheumatology (ACR) classification, stage I–III (according to Kellgren and Lawrence). All patients signed informed consent. The mean age was 53.5±9.94 years, body mass index (BMI) was 29.8±6.4 kg/m<sup>2</sup>, and disease duration was 3 [1; 7] years. For each patient, a case record form was filled out, including anthropometric indicators, medical history, clinical examination data, an assessment of knee joint pain according to the Visual Analog Scale (VAS), WOMAC, and the patient's general health condition (PGHC). All patients underwent standard radiography, knee ultrasound examination and magnetic resonance imaging (MRI) (WORMS), densitometry of the lumbar spine and femoral neck, and laboratory tests. Statistical processing of the data was performed using the Statistica 10 software.

**Results.** Normal vitamin D values (≥30 ng/mL) were found in 62 (36.3%) patients, low levels (<30 ng/mL) in 109 (63.7%) patients, insufficiency (<30 ng/mL and >20 ng/mL) in 66 (38.6%) patients, and deficiency (<20 ng/mL) in 43 (25.1%). Patients were divided into three groups according to the presence or absence of vitamin D insufficiency/deficiency: Group 1 included patients with normal vitamin D levels, Group 2 included patients with insufficiency, and Group 3 included patients with vitamin D deficiency. Patients of the three groups were comparable in age and disease duration but differed significantly in body weight, BMI, and waist measurement (higher in groups with reduced vitamin D values;  $p<0.05$ ). Also, these patients had significantly higher VAS pain scores, total WOMAC and its components (pain, stiffness, and dysfunction), PGHC, and worse KOOS. More patients in Groups 2 and 3 had OA of the hip and hand joints, clinically detected synovitis, flat feet, and quadriceps muscle hypotrophy. Ultrasound examination significantly more often revealed a reduction of cartilage tissue on both the anteromedial and anterolateral surfaces of the knee joint; MRI showed more often osteitis in the medial condyles of the femur and tibia ( $p<0.05$  for all values).

**Conclusion.** Our study demonstrated that low blood vitamin D levels (insufficiency/deficiency) were associated with a more severe knee OA. These patients had a large body weight, BMI, higher VAS pain values, WOMAC index (overall and its components), worse KOOS, PGHC, and smaller cartilage sizes in the medial parts of the knee joint (according to ultrasound); such patients were significantly more likely to have osteitis in the medial parts of the femur and tibia according to MRI. Also, stage II and III knee OA and OA of other localizations, clinically detected synovitis, quadriceps hypotrophy, and flat feet were more common.

**Keywords:** osteoarthritis, vitamin D, deficiency, insufficiency

**For citation:** Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Mikhaylov KM, Glukhova SI, Alekseeva OG, Kudinsky DM, Demin NV, Samarkina EYu, Lila AM. Relationship between vitamin D and osteoarthritis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(5):434–442. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203228

Остеоартрит (ОА) рассматривается как гетерогенная группа заболеваний со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава и околосуставных мышц [1]. В 2020 г. ОА стал 4-й по значимости причиной инвалидности во всем мире с огромным объемом медицинских расходов, а также косвенных затрат, вызванных потерей работы и досрочным выходом на пенсию [2]. Боль и снижение двигательной активности из-за

ОА могут привести к более высокому риску развития ожирения, диабета, падений и переломов [3]. Кроме того, пациенты с ОА имеют более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, чем население в целом [4], поэтому выявление модифицированных факторов риска и их коррекция являются одной из ведущих стратегий ведения пациентов с ОА.

По результатам многочисленных исследований продемонстрировано, что витамин D оказывает биологическое воздействие на костную и хрящевую ткань, увеличивает

### Информация об авторах / Information about the authors

**Алексева Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. инструментальной диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Кудинский Даниил Маркович** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Демин Николай Викторович** – мл. науч. сотр. лаб. остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Самаркина Елена Юрьевна** – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

**Лила Александр Михайлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

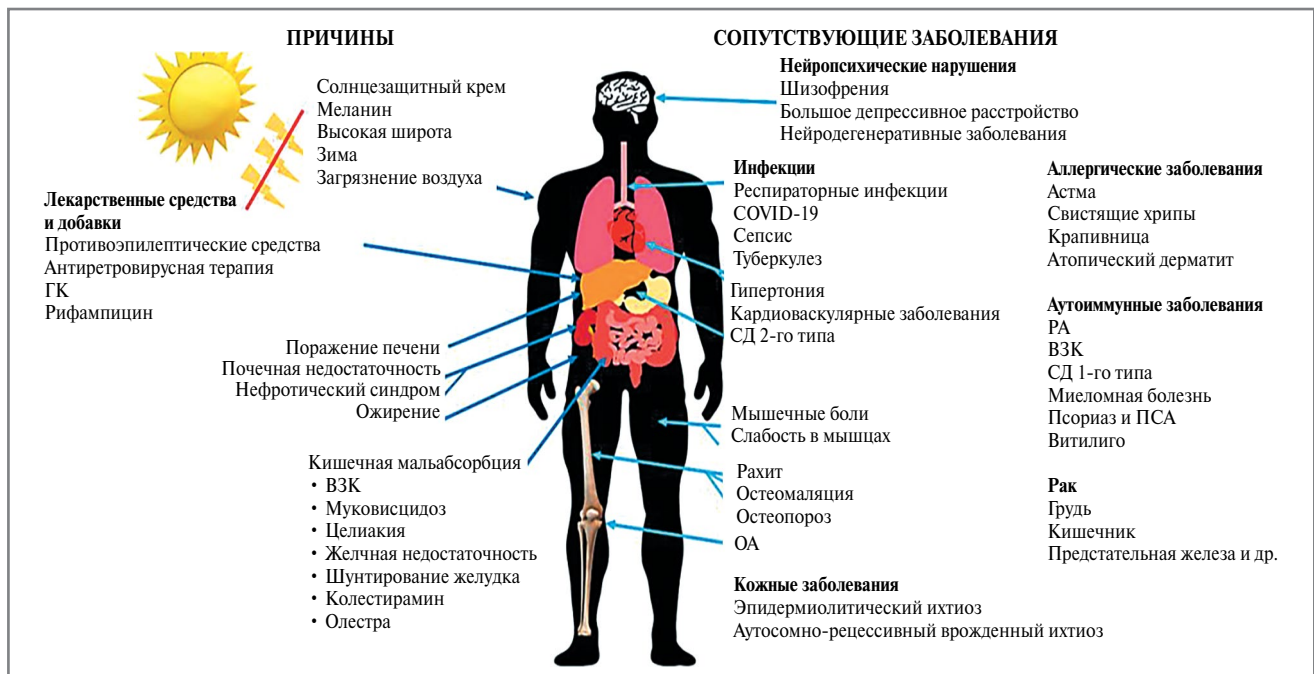
**Olga G. Alekseeva.** ORCID: 0000-0003-1852-1798

**Danil M. Kudinsky.** ORCID: 0000-0002-1084-3920

**Nikolay V. Demin.** ORCID: 0000-0003-0961-9785

**Elena Yu. Samarkina.** ORCID: 0000-0001-7501-9185

**Aleksander M. Lila.** ORCID: 0000-0002-6068-3080



**Рис. 1. Дефицит витамина D. Причины, заболевания и расстройства, связанные с дефицитом витамина D (адаптировано из [9]).**

Примечание. ГК – глюкокортикостероиды, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ПСА – псориатический артрит.

**Fig. 1. Vitamin D deficiency. Causes, diseases, and disorders associated with vitamin D deficiency (adapted from [9]).**

костную массу или предотвращает ее потерю [5, 6]. Как известно, данный витамин не только отвечает за регуляцию кальций-фосфорного обмена и поддержание нормальной минерализации скелета, но и является иммуномодулирующим гормоном [7]. Экспериментальные исследования показали, что витамин D обладает значительной биологической активностью в отношении врожденной и адаптивной иммунной системы и что введение витамина D или его метаболитов приводит к изменениям в возникновении и прогрессировании различных иммунозависимых заболеваний [7, 8]. Это подтверждают клинические и эпидемиологические данные, которые связывают витамин D с частотой и тяжестью многих заболеваний, таких как псориаз, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, сахарный диабет (СД) 1-го типа, сепсис, респираторные инфекции и COVID-19 (рис. 1) [9].

### Необходимый уровень витамина D в сыворотке

В крови форма витамина D, известная как 25-гидроксивитамин D – 25(OH)D (25(OH)D<sub>3</sub>), измеряется либо в нмоль/л, либо в нг/мл. Один нмоль/л равен 0,4 нг/мл. Так, например, 50 нмоль/л = 20 нг/мл.

По данным Национального института здоровья, концентрация витамина D в сыворотке должна быть  $\geq 20$  нг/мл (50 нмоль/л) и  $\leq 50$  нг/мл (125 нмоль/л) [10]. Концентрация  $< 12$  нг/мл (30 нмоль/л) считается недостаточной и может привести к рахиту у детей и остеомаляции у взрослых, от 12 до 20 нг/мл – недостаточный уровень для здоровья костей, а очень высокий уровень витамина D в крови ( $> 150$  нг/мл или 375 нмоль/л) может вызвать тошноту, рвоту, мышечную слабость, спутанность сознания, потерю аппетита, обезвоживание, чрезмерное мочеиспускание, жажду и другие проявления.

Российской ассоциацией эндокринологов в 2021 г. приняты следующие интерпретации концентраций 25(OH)D [11]:

- выраженный дефицит витамина D –  $< 10$  нг/мл ( $< 25$  нмоль/л);
- дефицит витамина D –  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л);
- недостаточность витамина D –  $\geq 20$  и  $< 30$  нг/мл ( $\geq 50$  и  $< 75$  нмоль/л);
- целевые уровни витамина D – 30–60 нг/мл (75–150 нмоль/л);
- адекватные уровни витамина D – 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л);
- уровни с возможным проявлением токсичности витамина D –  $> 100$  нг/мл ( $> 250$  нмоль/л).

Несмотря на достаточно высокую распространенность недостаточности/дефицита витамина D во всем мире [12, 13], широкий популяционный скрининг не рекомендуется. Его показано проводить только пациентам, имеющим факторы риска его развития [14].

В июле 2024 г. Международное эндокринологическое сообщество опубликовало новые рекомендации по приему витамина D и скринингу его уровня в крови, в которых авторы не выделяют целевые значения и уровни, характерные для нормы, дефицита или недостаточности витамина D, а рекомендуют эмпирический прием витамина D для снижения риска хронических заболеваний на протяжении всей жизни и/или при отдельных состояниях, иными словами, здесь не рассматриваются лечение и профилактика дефицита витамина D, в отличие от предыдущих руководств [15].

Эти рекомендации не предназначены для замены действующей нормы потребления витамина D с пищей и не применяются к людям с установленными показаниями к лечению витамином D или тестированию на 25(OH)D. Ав-

торы заключили, что необходимы дальнейшие исследования для определения оптимального уровня 25(ОН)D для конкретной пользы для здоровья.

Вместе с тем дефицит витамина D – чрезвычайно распространенное состояние во всем мире, а его недостаточность связывается со многими патологическими процессами, включая ОА [16, 17].

### **Связь между дефицитом витамина D в сыворотке крови и ОА коленного сустава**

Несколько эпидемиологических исследований продемонстрировало, что низкий уровень витамина D связан с более сильными болями в коленных суставах, повышенной распространенностью ОА, с развитием и прогрессированием ОА коленных суставов [18–21]. Так, в исследовании R. Chaganti и соавт. у мужчин с дефицитом витамина D распространенность ОА оказалась в 2 раза выше, чем у мужчин с достаточным уровнем (отношение шансов 1,99, 95% доверительный интервал – ДИ 0,83–4,74) [18]. В работе T. Goula и соавт. у значительного процента мужчин и женщин с дефицитом витамина D выявлена повышенная распространенность ОА коленных и тазобедренных суставов на основании рентгенологического исследования [19]. В ряде других работ более высокая частота дефицита витамина D указывала на то, что пациенты с ОА подвержены более высокому риску прогрессирования заболевания [20, 21]. В исследовании A. Bergink и соавт. при участии 1248 человек (728 женщин и 520 мужчин) на исходном уровне определяли потребление витамина D с пищей и исследовали 25(ОН)D в сыворотке. После 6,5 года наблюдения оценивали заболеваемость и прогрессирование рентгенологического ОА коленного сустава. Результаты показали, что как потребление, так и уровни витамина D в крови существенно не связаны с возникновением рентгенологического ОА, однако низкое его потребление с пищей увеличивало риск прогрессирования рентгенологического ОА (отношение шансов 7,7, 95% ДИ 1,3–43,5) [22]. Похожие результаты получены и в исследовании C. Ding и соавт., которые определяли взаимосвязь между уровнями витамина D в сыворотке, воздействием солнечного света и потерей суставного хряща с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 880 лиц 51–79 лет, 353 из них обследованы повторно через 2,9 года. Низкий уровень витамина D в сыворотке и меньшее пребывание на солнце связаны с уменьшением объема суставного хряща ( $p < 0,05$ ) [23]. Интересные результаты получены в работе H. Anarí и соавт., где выявлена значимая взаимосвязь между стадией ОА коленного сустава и уровнем витамина D: у большинства пациентов с дефицитом витамина D выявлена III и IV стадия заболевания, у пациентов с нормальным уровнем витамина D – I и II. Это может означать, что низкий уровень витамина D, возможно, играет важную роль в прогрессировании ОА и его патогенезе [24].

Однако в литературе встречаются и противоположные данные. Так, D. Felson и соавт. сообщили, что низкие уровни витамина D не связаны с рентгенологическим прогрессированием и с ухудшением течения ОА коленного сустава [25].

Противоречивые результаты описаны и по влиянию витамина D на боль при ОА коленных суставов. Так, D. Sanghi и соавт. наблюдали за своими пациентами в течение 12 мес и пришли к выводу, что добавка витамина D положительно влияет на уменьшение боли в среднем на -0,26 (95% ДИ -2,82–1,43) по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и на -0,55 (95% ДИ -0,07–1,02) по индексу, оценивающему состояние больных ОА (Western Ontario and

McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), тогда как в группе плацебо она увеличилась в среднем на 0,13 (95% ДИ -0,03–0,29) по ВАШ и на 1,16 (95% ДИ 0,82–1,49) по WOMAC (величина эффекта 0,37 и 0,78). Такие же данные наблюдались и при определении функции суставов [26]. Похожие результаты продемонстрированы в ряде метаанализов. X. Gao и соавт. (4 рандомизированных клинических исследования – РКИ, 1136 пациентов): показали, что прием добавок витамина D оказывал положительный эффект на уменьшение боли -1,65 (95% ДИ -2,16–1,14) и улучшение функции -1,87 (95% ДИ -2,58–1,17) по WOMAC [27]. C. Beaudart и соавт. в 2020 г. (80 РКИ;  $n=15713$ ) отметили, что при приеме витамина D в течение 6 мес наблюдалось значительное уменьшение боли (стандартизированная разность средних – SMD -0,31, 95% ДИ -0,56–0,06) и улучшение функций суставов (SMD -0,30, 95% ДИ -0,49–0,11) [28]. S. Mathieu и соавт. (3 РКИ;  $n=662$ ) продемонстрировали статистически значимое снижение боли (SMD -0,20, 95% ДИ -0,35–0,04) и улучшение функциональной недостаточности – ФН (SMD -0,44, 95% ДИ -0,80–0,09) [29].

Z. Zhao и соавт. (6 РКИ;  $n=1599$ ) заключили, что прием добавок витамина D положительно влиял на показатели боли по WOMAC (SMD -0,32, 95% ДИ -0,63–0,02), ФН (SMD -0,34, 95% ДИ -0,60–0,08) и скованности (SMD -0,13, 95% ДИ -0,26–0,01) [30].

В литературе также встречаются противоположные данные. Так, T. McAlindon и соавт. через 24 мес наблюдения за пациентами с ОА сообщили, что добавление витамина D не показало никаких преимуществ в уменьшении боли в коленных суставах по сравнению с плацебо: -2,3 (95% ДИ -3,2–1,4) против -1,5 (95% ДИ -2,3–0,6);  $p=0,96$ , соответственно [31]. В 2-летней работе X. Jin и соавт. при участии 413 пациентов с ОА (средний возраст – 63,2 года; 50% женщин) также не наблюдалось существенной разницы между пациентами, принимавшими витамин D и плацебо, при оценке боли по WOMAC (-49,9 против -35,1;  $p=0,10$ , соответственно) [32].

Таким образом, на основании представленных исследований можно сделать вывод, что лица с дефицитом витамина D подвержены риску развития ОА коленных суставов, а влияние добавок витамина D на облегчение боли, улучшение функциональных параметров и потерю хряща остается предметом дискуссий.

Учитывая неоднозначность данных литературы и отсутствие исследований, комплексно оценивающих влияние пониженных концентраций витамина D на клинико-инструментальные параметры при ОА, на базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» мы провели собственное исследование по оценке взаимосвязи витамина D с ОА коленных суставов.

**Цель исследования** – в одномоментном исследовании оценить взаимосвязь витамина D с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при ОА коленных суставов.

### **Материалы и методы**

Данное исследование выполнено на базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в рамках фундаментальной научной программы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями (ОА, остеопороз, саркопения, подагра, пирофосфатная артропатия) и мультиморбидностью (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА коленных суставов.

Критерии включения в исследование: женщины 40–75 лет с первичным тиббиофemorальным ОА коленных суставов, соответствующим критериям Американского колледжа ревматологов от 1986 г., с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологических стадиями по Келлгрeну–Лоуренсу, подписавшие информированное согласие. Критерии невключения: вторичный ОА коленных суставов, IV рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрeну–Лоуренсу, другие ревматические заболевания.

На каждого пациента заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные [рост, масса тела, объем талии (ОТ) и бедер, индекс массы тела (ИМТ)], анамнез заболевания, данные клинического обследования, оценку боли в коленных суставах по ВАШ – от 0 до 100 мм, суставной статус, показатели опросников WOMAC, Шкалы оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – KOOS), общую оценку состояния здоровья пациента (ОСЗП).

Всем проводились рентгенография коленных суставов в задне-передней проекции, денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов и МРТ наиболее болезненного коленного сустава на момент включения в исследование (оценка МРТ-внутрикостных, внутрисуставных и периартикулярных изменений по балльной системе согласно методике WORMS – Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score – счет целого органа МРТ-изображения).

Для статистической обработки данных применяли программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения пере-

менных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (*Me* [25; 75-й перцентили]), а также параметрического *t*-теста Стьюдента и непараметрического теста Уилкоксона,  $\chi^2$  критерия. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ, взаимосвязь между признаками оценивалась методом ранговой корреляции по Спирмену. Для оценки показателей более чем в 2 группах использован метод множественных сравнений Шеффе или тест Краскела–Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

В исследование включена 171 женщина с ОА коленных суставов в возрасте от 40 до 75 лет (средний возраст –  $53,5 \pm 9,94$  года), со средней длительностью заболевания 3 [1; 7] года, ОА I стадии выявлен у 50,7% пациентов, II – у 33,8%, III – у 15,5%.

### Результаты

Нормальные значения витамина D ( $\geq 30$  нг/мл) выявлены у 62 (36,3%) пациентов, пониженные ( $< 30$  нг/мл) – у 109 (63,7%), при этом недостаточность ( $< 30$  нг/мл, но  $> 20$  нг/мл) регистрировалась у 66 (38,6%) пациентов, а дефицит ( $< 20$  нг/мл) – у 43 (25,1%).

По наличию или отсутствию недостаточности/дефицита витамина D пациенты разделены на 3 группы (табл. 1). Больные трех групп являлись сопоставимыми по возрасту и длительности заболевания, но значимо различались по массе тела, ИМТ, ОТ (с преобладанием в группах со сниженными значениями витамина D;  $p < 0,05$ ). Также у данных

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ОА и различными показателями витамина D  
Table 1. Comparative characteristics of patients with osteoarthritis (OA) and various indicators of vitamin D

| Параметр                                          | Пациенты с нормальными показателями витамина D (n=62); 1-я группа | Пациенты с недостаточностью витамина D (n=66); 2-я группа | Пациенты с дефицитом витамина D (n=43); 3-я группа | p                   |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|
| Возраст, лет, Me [25; 75-й перцентили]            | 52 [43; 62]                                                       | 54 [46; 62]                                               | 54 [45; 61]                                        | Н.з.                |
| Длительность ОА, лет, Me [25; 75-й перцентили]    | 2 [1; 5]                                                          | 3 [2; 8]                                                  | 4 [2; 6]                                           | Н.з.                |
| Масса тела, кг, Me [25; 75-й перцентили]          | 69,0 [60,0; 82,0]                                                 | 82,0 [68,0; 96,0]                                         | 81,0 [72,0; 91,5]                                  | *0,02<br>**0,001    |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [25; 75-й перцентили] | 24,6 [22,5; 28,1]                                                 | 30,4 [26,2; 35,7]                                         | 31,0 [27,6; 31,0]                                  | *0,03<br>**0,03     |
| ОТ, см, Me [25; 75-й перцентили]                  | 82,0 [72,0; 93,0]                                                 | 91,0 [82,0; 100,0]                                        | 90,0 [85,0; 106,0]                                 | *0,03<br>**0,02     |
| Стадия ОА, %                                      |                                                                   |                                                           |                                                    |                     |
| I                                                 | 66,1                                                              | 40,4                                                      | 40                                                 |                     |
| II                                                | 26,4                                                              | 44,7                                                      | 30                                                 | *0,03<br>**0,01     |
| III                                               | 7,5                                                               | 14,9                                                      | 30                                                 |                     |
| ОА тазобедренных суставов, %                      | 5,0                                                               | 57,7                                                      | 65,6                                               | *0,0007<br>**0,0002 |
| ОА суставов кистей, %                             | 28,8                                                              | 49,1                                                      | 65,6                                               | *0,03<br>**0,00001  |
| Синовит клинически, %                             | 15,6                                                              | 58,8                                                      | 38,7                                               | *0,00001<br>**0,01  |

**Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с ОА и различными показателями витамина D (Окончание)**  
**Table 1. Comparative characteristics of patients with osteoarthritis (OA) and various indicators of vitamin D (End)**

| Параметр                                                                     | Пациенты с нормальными показателями витамина D (n=62); 1-я группа | Пациенты с недостаточностью витамина D (n=66); 2-я группа | Пациенты с дефицитом витамина D (n=43); 3-я группа | p                                           |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Гипотрофия четырехглавой мышцы, %                                            | 15,7                                                              | 38,4                                                      | 38,6                                               | <sup>*</sup> 0,01<br><sup>**</sup> 0,01     |
| Плоскостопие, %                                                              | 60,8                                                              | 86,8                                                      | 78,1                                               | <sup>*</sup> 0,002                          |
| Размер хряща по переднемедиальной поверхности, мм, Ме [25; 75-й перцентили]  | 1,6 [1,5; 1,7]                                                    | 1,4 [1,0; 1,6]                                            | 1,5 [1,5; 1,7]                                     | <sup>*</sup> 0,003                          |
| Размер хряща по переднелатеральной поверхности, мм, Ме [25; 75-й перцентили] | 1,7 [1,6; 1,8]                                                    | 1,5 [1,3; 1,7]                                            | 1,6 [1,5; 1,8]                                     | <sup>*</sup> 0,004                          |
| Боль по ВАШ, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                                    | 10 [0; 30]                                                        | 40 [20; 60]                                               | 30 [10; 55]                                        | <sup>*</sup> 0,0003<br><sup>**</sup> 0,03   |
| Боль WOMAC, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                                     | 60 [30; 150]                                                      | 180 [125; 240]                                            | 160 [85; 219]                                      | <sup>*</sup> 0,0002<br><sup>**</sup> 0,02   |
| Скованность WOMAC, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                              | 26 [3; 75]                                                        | 73 [40; 100]                                              | 60 [40; 105]                                       | <sup>*</sup> 0,0004<br><sup>**</sup> 0,03   |
| ФН WOMAC, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                                       | 170 [55; 610]                                                     | 640 [345; 880]                                            | 600[321; 870]                                      | <sup>*</sup> 0,0001<br><sup>**</sup> 0,002  |
| Суммарный WOMAC, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                                | 310 [88; 855]                                                     | 876 [530; 1215]                                           | 855 [433; 1180]                                    | <sup>*</sup> 0,00007<br><sup>**</sup> 0,002 |
| Суммарный KOOS, баллы, Ме [25; 75-й перцентили]                              | 0,72[0,56; 0,85]                                                  | 0,50 [0,35; 0,72]                                         | 0,56 [0,45; 0,73]                                  | <sup>*</sup> 0,003                          |
| ОСЗП, мм, Ме [25; 75-й перцентили]                                           | 25 [10; 50]                                                       | 45 [21; 55]                                               | 40 [32; 50]                                        | <sup>*</sup> 0,01<br><sup>**</sup> 0,01     |
| Занятия спортом, %                                                           | 47,1                                                              | 33,9                                                      | 15,6                                               | <sup>**</sup> 0,002                         |
| Прием кальция, %                                                             | 28,5                                                              | 20,4                                                      | 6,9                                                | <sup>**</sup> 0,02                          |
| Прием витамина D, %                                                          | 58,8                                                              | 39,2                                                      | 20,7                                               | <sup>*</sup> 0,04<br><sup>**</sup> 0,0001   |
| Остеит в медиальном мышцелке БК, %                                           | 5,72                                                              | 20,0                                                      | 33,3                                               | <sup>**</sup> 0,01                          |
| Остеит в медиальном мышцелке ББК, %                                          | 8,57                                                              | 15                                                        | 22,2                                               | <sup>**</sup> 0,03                          |

Примечание. <sup>p\*</sup> – значимость между 1 и 2-й группами, <sup>p\*\*</sup> – значимость между 1 и 3-й группами.

пациентов преобладали II и III стадии ОА коленных суставов по сравнению с пациентами из 1-й группы, где в основном наблюдались I и II стадии ОА. У лиц с нормальным уровнем витамина D отмечались значимо более низкие показатели боли по ВАШ, суммарного WOMAC и его составляющих (боли, скованности и ФН), ОСЗП, лучше данные по индексу KOOS. У меньшего числа пациентов 1-й группы наблюдались ОА тазобедренных суставов и суставов кистей, клинически выявленный синовит, плоскостопие и гипотрофия четырехглавых мышц. Большее число пациентов занимались спортом и принимали кальций и витамин D. При УЗИ у данных пациентов выявлялись большие размеры хрящевой ткани как по переднемедиальной, так и по переднелатеральной поверхностям коленного сустава; при МРТ реже выявлялся остеит в медиальных мышцелках бедренной кости (БК) и большеберцовой кости (ББК).

Анализ корреляций по Спирмену (табл. 2) подтвердил взаимосвязь между недостаточностью/дефицитом витамина D и массой тела, ИМТ, ОТ, наличием синовита коленного сустава, гипотрофией четырехглавой мышцы, плоскостопием, рентгенологическими стадиями, ОА других локализаций, болью по ВАШ, суммарным индексом WOMAC и его составляющими, суммарным индексом KOOS, ОСЗП, размером хряща по переднемедиальной поверхности коленного сустава (по данным УЗИ), остеитом в медиальных отделах БК и ББК (по данным МРТ).

Таким образом, нами продемонстрировано, что при сниженных уровнях витамина D (недостаточность/дефицит) отмечаются большие значения массы тела, ИМТ, боли по ВАШ, индекса WOMAC (суммарный и его составляющие), худшие показатели KOOS, ОСЗП, меньшие размеры хряща в медиальных отделах коленного сустава при УЗИ, чаще выявляется остеит в медиальных отделах БК и ББК при проведении МРТ. Кроме того, у данных пациентов чаще наблюдались II и III стадии ОА коленных суставов (в группе сравнения – I и II стадии), ОА других локализаций, клинически выявленный синовит, гипотрофия четырехглавых мышц, плоскостопие.

**Обсуждение**

В течение последних нескольких лет проведено более 5 тыс. эпидемиологических исследований в разных странах

мира по изучению статуса витамина D. Эти исследования доказали, что его дефицит широко распространен во всех возрастных группах и во всех географических широтах независимо от сезона [33–35].

По данным российского многоцентрового неинтервенционного регистрового исследования, проведенного среди взрослого населения, проживающего в регионах Российской Федерации, продемонстрировано, что 72,1% обследованных имели статус дефицита и недостаточности витамина D, т.е. у каждого 7-го из 10 пациентов определялся низкий уровень 25(ОН)D вне зависимости от сезона и региона проживания [12].

В нашем исследовании тоже определялась высокая частота гиповитаминоза: пониженные значения витамина D выявлены у каждого 6-го включенного пациента – 63,7%, при этом недостаточность (<30 нг/мл, но >20 нг/мл) регистрировалась у 66 (38,6%) пациентов, а дефицит (<20 нг/мл) – у 43 (25,1%).

Витамин D играет важную роль в минерализации, ремоделировании и поддержании костной массы, поэтому его дефицит может быть связан с патогенезом ОА [36, 37]. Изменения в ремоделировании субхондральной кости – фазы резорбции кости и костного склероза – могут быть ответственны за повреждение хряща. Низкий уровень витамина D может приводить к повышенной выработке ферментов деградации, что замедляет ремоделирование субхондральной кости и приводит к ее утолщению, образованию остеофитов и последующему повреждению хряща [38].

Важное значение в развитии и прогрессировании заболевания играет повышенный ИМТ. У пациентов с ожирением может быть низкий уровень витамина D в сыворотке крови из-за снижения поступления витамина D из подкожно-жировой клетчатки в общий кровоток. Накопление витамина D в жировой ткани, вероятно, связано с метаболизмом липопротеинов. У людей с ожирением концентрация витамина D в жире, как правило, превышает концентрацию в крови в 7–12 раз [39]. Недавно проведенные исследования [40, 41] продемонстрировали обратную связь между низким уровнем 25(ОН)D в сыворотке и ожирением. Низкий показатель связан с уменьшенным его высвобождением из подкожно-жировой ткани [42]. Также нельзя исключать различия в образе жизни людей с высоким ИМТ и нормальным, в том числе диетические привычки, малоподвижный образ жизни, наличие вторичного гиперпаратиреоза, но ключевым механизмом, по-видимому, является секвестрация витамина D. Считается, что жировая ткань может не только накапливать витамин D, но и катаболизировать его до неактивных метаболитов.

В нашем исследовании также продемонстрировано, что у пациентов с дефицитом/недостаточностью витамина D наблюдали большую массу тела, ИМТ и ОТ по сравнению с больными без гиповитаминоза ( $p<0,05$  для всех групп сравнения). Также у данных больных в большинстве случаев выявлялась гипотрофия четырехглавых мышц, что является предиктором сужения суставной щели [43, 44]. Необходимо отметить, что сам гиповитаминоз может оказывать влияние на снижение силы четырехглавой мышцы у пациентов с ОА коленного сустава [45].

Огромное значение имеет исследование влияния добавок витамина D на прогрессирование ОА коленного сустава и связанные с ним симптомы. Эти данные недавно обобщены в нескольких метаанализах [27–30]. Добавление витамина D пациентам с уровнем 25(ОН)D ниже 50 нмоль/л может облегчить боль и улучшить функцию суставов. В обзоре S. Mathieu и соавт. [29] также показано положительное влияние витамина D в дозе от 2000 до 3000 МЕ

**Таблица 2. Коэффициенты корреляции между недостаточностью/дефицитом витамина D и факторами, связанными с ОА**

**Table 2. Correlation coefficients between vitamin D insufficiency/deficiency and OA-related factors**

| Параметр                                      | <i>r</i> | <i>p</i>       |
|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| Масса тела                                    | -0,29    | <b>0,03</b>    |
| ИМТ                                           | -0,35    | <b>0,002</b>   |
| ОТ                                            | -0,27    | <b>0,001</b>   |
| Рентгенологическая стадия ОА                  | -0,26    | <b>0,002</b>   |
| ОА тазобедренных суставов                     | -0,34    | <b>0,00005</b> |
| ОА суставов кистей                            | -0,28    | <b>0,00006</b> |
| Синовит клинический                           | -0,25    | <b>0,003</b>   |
| Гипотрофия четырехглавой мышцы                | -0,22    | <b>0,01</b>    |
| Плоскостопие                                  | -0,19    | <b>0,02</b>    |
| Боль по ВАШ                                   | -0,29    | <b>0,04</b>    |
| Боль по WOMAC                                 | -0,29    | <b>0,04</b>    |
| ФН по WOMAC                                   | -0,33    | <b>0,03</b>    |
| Суммарный WOMAC                               | -0,32    | <b>0,02</b>    |
| Суммарный KOOS                                | 0,23     | <b>0,02</b>    |
| ОСЗП, мм                                      | -0,27    | <b>0,01</b>    |
| Занятия спортом                               | 0,24     | <b>0,003</b>   |
| Прием кальция                                 | 0,19     | <b>0,02</b>    |
| Прием витамина D                              | 0,29     | <b>0,0006</b>  |
| Размер хряща по переднемедиальной поверхности | 0,20     | <b>0,04</b>    |
| Остеит в медиальном мыщелке БК                | -0,29    | <b>0,01</b>    |
| Остеит в медиальном мыщелке ББК               | -0,12    | <b>0,02</b>    |

в день в течение 1 или 2 лет на симптомы ОА у более чем у 500 пациентов. А в исследовании T. Glover и соавт. [46] продемонстрировано, что у участников с достаточным количеством витамина D наблюдалась значительно меньшая боль при ОА коленного сустава и лучшие функциональные показатели, чем у лиц с дефицитом витамина D.

Наши данные тоже подтверждают, что в группах пациентов со сниженными показателями витамина D (недостаточность/дефицит) отмечаются большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим) и худшие показатели KOOS и ОСЗП. Кроме того, при проведении УЗИ у данных пациентов значимо чаще выявлялись меньшие размеры хрящевой ткани как по переднемедиальной, так и по переднелатеральной поверхности коленного сустава, при МРТ – остеит в медиальных мыщелках БК и ББК, что, несомненно, доказывает более тяжелое течение ОА у пациентов с гиповитаминозом D. Все эти результаты подтверждены и при проведении корреляционного анализа.

Несмотря на достаточное количество исследований по благоприятному влиянию витамина D на симптомы заболевания, вопрос о его защитном действии в отношении потери объема хряща или рентгенологического ухудшения ОА до сих пор остается открытым, что требует дальнейших крупномасштабных исследований, чтобы в будущем сделать правильный вывод – имеет ли влияние витамин D на течение ОА.

## Заключение

В проведенном нами исследовании продемонстрировано, что низкие показатели витамина D в крови (недостаточность/дефицит) ассоциируются с более тяжелым течением ОА коленных суставов. Данные пациенты имели большую массу тела, ИМТ, большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели KOOS, ОСЗП, меньшие размеры хряща в медиальных отделах коленного сустава (по данным УЗИ), у них значимо чаще выявлялся остеоит в медиальных отделах БК и ББК при МРТ. Кроме того, чаще наблюдались II и III стадии ОА коленных суставов, ОА других локализаций, клинически выявленный синовит, гипотрофия четырехглавых мышц и плоскостопие.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публи-

кации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №ПК 125020501433-4.

**Funding source.** The article was prepared as part of the research project of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State Assignment No. PK 125020501433-4.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

ББК – большеберцовая кость  
БК – бедренная кость  
ВАШ – Визуальная аналоговая шкала  
ДИ – доверительный интервал  
ИМТ – индекс массы тела  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОА – остеоартрит  
ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента  
ОТ – объем талии  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФН – функциональная недостаточность  
KOOS (Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score) – Шкала оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни  
SMD (Standardized Mean Difference) – стандартизированная разность средних  
WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – индекс, оценивающий состояние больных остеоартритом

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Geng R, Li J, Yu C, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Exp Ther Med*. 2023;26(4):481. DOI:10.3892/etm.2023.12180
- Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:56. DOI:10.1038/s41392-023-01330-w
- Arthritis Foundation Osteoarthritis Symptoms. Available at: <https://www.arthritis.org/about-arthritis/types/osteoarthritis/symptoms.php>. Accessed: 02.01.2019.
- Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020;12:1759720x20981219. DOI:10.1177/1759720X20981219
- Mabey T, Honsawek S. Role of Vitamin D in osteoarthritis: molecular, cellular, and clinical perspectives. *Int J Endocrinol*. 2015;383918. DOI:10.1155/2015/383918
- Perry TA, Parkes MJ, Hodgson R, et al. Effect of Vitamin D supplementation on synovial tissue volume and subchondral bone marrow lesion volume in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):76. DOI:10.1186/s12891-019-2424-4
- Priehl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5:2502-21. DOI:10.3390/nu5072502
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59:881-6. DOI:10.2310/JIM.0b013e31821b8755
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097. DOI:10.3390/nu12072097
- National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements, "Vitamin D – Fact Sheet for Consumers," 2021. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-Consumer/> Accessed: 01.02.2025.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г., и др. Проект Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D. *Остеопороз и остеопатии*. 2021;24(4):4-26 [Dedov II, Melnichenko GA, Mokrysheva NG, et al. Draft federal clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2021;24(4):4-26 (in Russian)]. DOI:10.14341/oste012937
- Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., и др. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(2):84-92 [Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84-92 (in Russian)]. DOI:10.14341/probl12736
- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103(4):1033-44. DOI:10.3945/ajcn.115.120873
- McChesney C, Singer A, Duquette D, et al. Do not routinely test for vitamin D. *BMJ*. 2022;378:e070270. DOI:10.1136/bmj-2022-070270
- Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-47. DOI:10.1210/clinem/dgae290

16. Heidari B, Shokri Shirvani J, Firouzjahi A, et al. Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *Int J Rheumatol*. 2010;13:340-6. DOI:10.1111/j.1756-185X.2010.01561.x
17. Pérez-López FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: an update. *Maturitas*. 2007;58:117-37. DOI:10.1016/j.maturitas.2007.05.002
18. Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:511-4. DOI:10.1002/art.27241
19. Goula T, Kouskoukis A, Drosos G, et al. Vitamin D status in patients with knee or hip osteoarthritis in a Mediterranean country. *J Orthop Traumatol*. 2015;16:35-9. DOI:10.1007/s10195-014-0322-y
20. Bischoff-Ferrari HA, Zhang Y, Kiel DP, Felson DT. Positive association between serum 25-hydroxyvitamin D level and bone density in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;53:821-6. DOI:10.1002/art.21601
21. Mäkinen TJ, Alm JJ, Laine H, et al. The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. *Bone*. 2007;40:1041-7. DOI:10.1016/j.bone.2006.11.013
22. Bergink AP, Uitterlinden AG, Leeuwen JP, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: the Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:230-7. DOI:10.1097/RHU.0b013e3181b08f20
23. Ding C, Cicuttini F, Parameswaran V, et al. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1381-9. DOI:10.1002/art.24486
24. Anari H, Enteshari-Moghaddam A, Abdolzadeh Y. Association between serum Vitamin D deficiency and Knee Osteoarthritis *Mediterr J Rheumatol*. 2019;30(4):216-9. DOI:10.31138/mjr.30.4.216
25. Felson DT, Niu J, Clancy M, et al. Low serum levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum*. 2007;56:129-36. DOI:10.1002/art.22292
26. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471:3556-62. DOI:10.1007/s11999-013-3201-6
27. Gao XR, Chen YS, Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017;46:14-20. DOI:10.1016/j.ijsu.2017.08.010
28. Beaudart C, Lengele L, Leclercq V, et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs*. 2020;80:1947-59. DOI:10.1007/s40265-020-01423-8
29. Mathieu S, Soubrier M, Peirs C, et al. A meta-analysis of the impact of nutritional supplementation on osteoarthritis symptoms. *Nutrients*. 2022;14:1607. DOI:10.3390/nu14081607
30. Zhao ZX, He Y, Peng LH, et al. Does vitamin D improve symptomatic and structural outcomes in knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33:2393-403. DOI:10.1007/s40520-020-01778-8
31. McAlindon T, LaValley M, Schneider E. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(2):155-62. DOI:10.1001/jama.2012.164487
32. Jin X, Jones G, Cicuttini F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315:1005-13. DOI:10.1001/jama.2016.1961
33. Буралкина Н.А., Арутюнова Е.Э., Власова Г.А. Глобальные проблемы витамин-D-статуса: причины, патогенетические механизмы, лечение, меры профилактики. *Медицинский Совет*. 2018;12:152-8 [Buralkina N A, Arutyunova EE, Vlasova GA. Global vitamin D status problems: causes, pathogenetic mechanisms, treatment, prevention measures. *Medical Council*. 2018;12:152-8 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2018-12-152-158
34. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Garland FC. Vitamin D for cancer prevention: Global perspective. *Ann Epi*. 2009;19:468-83. DOI:10.1016/j.annepidem.2009.03.021
35. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:558-642. DOI:10.1093/ajcn/88.2.558s
36. Samuels J, Krasnokutsky S, Abramson SB. Osteoarthritis: a tale of three tissues. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2008;66:244e50.
37. Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:51-70. DOI:10.1016/j.berh.2009.08.004
38. Dean DD, Schwartz Z, Schmitz J, et al. Vitamin D regulation of metalloproteinase activity in matrix vesicles. *Connect Tissue Res*. 1996;35:331-6. DOI:10.3109/03008209609029208
39. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Яценко Д.А. Витамин D – вопросы всасывания и метаболизма в норме и при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):123-33 [Pigarova EA, Dzeranova LK, Yatsenko DA. Absorption and metabolism of vitamin D in health and in gastrointestinal tract diseases. *Obesity and Metabolism*. 2022;19(1):123-33 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet12835
40. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev*. 2018;76:678-92. DOI:10.1093/nutrit/nuy034
41. Marquina C, Mousa A, Scragg R, De Courten B. Vitamin D and cardiometabolic disorders: A review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms. *Obes Rev*. 2018;20:262-77. DOI:10.1111/obr.12793
42. Pramono A, Jocken JWE, Goossens GH, Blaak EE. Vitamin D release across abdominal adipose tissue in lean and obese men: The effect of  $\beta$ -adrenergic stimulation. *Physiol. Rep*. 2019;7:e14308. DOI:10.14814/phy2.14308
43. Liang Z, Wang Z, Liu X, He Y. Confronting the global obesity epidemic: investigating the role and underlying mechanisms of vitamin D in metabolic syndrome management. *Front Nutr*. 2024;11:1416344. DOI:10.3389/fnut.2024.1416344
44. Segal NA, Glass NA, Torner J, et al. Quadriceps weakness predicts risk for knee joint space narrowing in women in the MOST cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(6):769-75. DOI:10.1016/j.joca.2010.02.002
45. Barker T, Henriksen VT, Rogers VE, et al. Vitamin D deficiency associates with  $\gamma$ -tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis. *Redox Biol*. 2014;2(1):466-74. DOI:10.1016/j.redox.2014.01.024
46. Glover TL, Goodin BR, King CD, et al. A Cross-sectional Examination of Vitamin D, Obesity, and Measures of Pain and Function in Middle-aged and Older Adults With Knee Osteoarthritis. *Clin J Pain*. 2015;31:1060-7. DOI:10.1097/AJP.0000000000000210

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

# К проблеме расширенного серологического обследования на вирусный гепатит В у больных ревматоидным артритом

Г.И. Гриднева<sup>✉1</sup>, Б.С. Белов<sup>1</sup>, Ж.Г. Верижникова<sup>1</sup>, Е.С. Аронова<sup>1</sup>, Е.Ю. Самаркина<sup>1</sup>, Т.С. Паневин<sup>1,2</sup>, Т.А. Лисицына<sup>1</sup>, Г.В. Лукина<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

**Цель.** Провести серологический скрининг на наличие признаков перенесенной HBV-инфекции среди больных ревматоидным артритом (РА), определить уровень защитных антител к HBV среди взрослых пациентов стационарных отделений ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», в ходе ретроспективного анализа изучить клинко-лабораторные особенности больных РА со скрытым гепатитом В.

**Материалы и методы.** В исследование включены 440 HBsAg-негативных больных РА старше 18 лет. Проводился анализ сыворотки крови на наличие антител к HBsAg (анти-HBs) полуколичественным методом и содержание антител к HBsAg количественным методом. Пациентов включали в исследование последовательно, критерием включения служил отрицательный тест на HBsAg, критерием исключения – коинфекция вирусом гепатита С или ВИЧ.

**Результаты.** Обнаружено, что 64 (14%) пациента были позитивными по анти-HBc, в этой группе более 1/2 [39 (61%)] не имели антител к HBsAg (анти-HBs) в защитном титре (>10 мМЕ/мл), а у 26 больных анти-HBs отсутствовали. В целом в исследованной когорте анти-HBs в защитном титре присутствовали всего у 130 (30%) больных. Ретроспективный анализ истории болезни и амбулаторных карт выявил 33 случая повышения трансаминаз, при этом у 15 пациентов это нежелательное явление стало причиной отмены антиревматического препарата. У 10 больных выявлена клинически значимая тромбоцитопения.

**Заключение.** Расширенный скрининг на HBV для больных РА показал отсутствие противоинфекционной защиты у 70% больных. Скрытая форма HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] обнаружена у 14% больных. Необходимо проявлять настороженность в отношении случаев сочетанного повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и тромбоцитопении как симптомов вероятного обострения HBV-инфекции.

**Ключевые слова:** иммуносупрессивная терапия, антиревматические препараты, хронический вирусный гепатит В, HBsAg, анти-HBc, скрининг, реактивация, профилактика

**Для цитирования:** Гриднева Г.И., Белов Б.С., Верижникова Ж.Г., Аронова Е.С., Самаркина Е.Ю., Паневин Т.С., Лисицына Т.А., Лукина Г.В. К проблеме расширенного серологического обследования на вирусный гепатит В у больных ревматоидным артритом. Терапевтический архив. 2025;97(5):443–448. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203214

© ООО «КОНСУЛЬТИРУЕМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

**Ревматоидный артрит (РА)** – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание (РЗ), характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и

поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточ-

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Гриднева Галина Игоревна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: gigridneva@mail.ru

Белов Борис Сергеевич – д-р мед. наук, зав. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Верижникова Жанна Григорьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Аронова Евгения Сергеевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. коморбидных инфекций и вакцинопрофилактики ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Самаркина Елена Юрьевна – мл. науч. сотр. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Лисицына Татьяна Андреевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. тромбозов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Лукина Галина Викторовна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. научно-исследовательским отд. ревматологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»

✉Galina I. Gridneva. E-mail: gigridneva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0928-3911

Boris S. Belov. ORCID: 0000-0001-7091-2054

Zhanna G. Verizhnikova. ORCID: 0000-0002-4829-5210

Evgeniia S. Aronova. ORCID: 0000-0002-1833-5357

Elena Yu. Samarkina. ORCID: 0000-0001-7501-9185

Taras S. Panevin. ORCID: 0000-0002-5290-156X

Tatiana A. Lisitsyna. ORCID: 0000-0001-9437-406X

Galina V. Lukina. ORCID: 0000-0001-7958-5926

## To the problem of extended serological testing for viral hepatitis B in rheumatoid arthritis patients

Galina I. Gridneva<sup>✉1</sup>, Boris S. Belov<sup>1</sup>, Zhanna G. Verizhnikova<sup>1</sup>, Evgeniia S. Aronova<sup>1</sup>, Elena Yu. Samarkina<sup>1</sup>, Taras S. Panevin<sup>1,2</sup>, Tatiana A. Lisitsyna<sup>1</sup>, Galina V. Lukina<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

### Abstract

**Aim.** The objectives of the study: to conduct serologic screening for latent HBV infection in rheumatoid arthritis (RA) patients, to determine the level of protective antibodies to HBsAg in RA patients, and to determine the clinical and laboratory features of RA patients with latent hepatitis B in the course of retrospective analysis.

**Materials and methods.** 440 HBsAg-negative RA patients over 18 years old were included in the study. Blood serum was analyzed for the presence of antibodies to HBcAg (anti-HBc) by semi-quantitative method and the content of antibodies to HBsAg by quantitative method. Patients were included in the study consecutively, the inclusion criterion was negative HBsAg test, the exclusion criteria were co-infection with hepatitis C virus or HIV.

**Results.** It was found that 64 (14%) patients were anti-HBs positive, in this group more than half [39 (61%)] had no antibodies to HBsAg (anti-HBs) in protective titer (more than 10 IU/mL), and 26 patients had no anti-HBs at all. Overall, only 130 (30%) patients in the cohort had anti-HBs in protective titer. Retrospective analysis of case histories and outpatient records revealed 33 cases of transaminase elevation, and in 15 patients this adverse event was the cause of antirheumatic drug withdrawal. Clinically significant thrombocytopenia occurred in 10 patients.

**Conclusion.** Extended HBV screening for RA patients showed the absence of anti-HBV protection in 70% of patients. Latent HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] was detected in 14% of patients. It is necessary to be alert to cases of combined elevation of ALT and/or AST and thrombocytopenia as symptoms of probable exacerbation of HBV infection.

**Keywords:** immunosuppressive therapy, antirheumatic drugs, chronic viral hepatitis B, HBsAg, anti-HBc, screening, reactivation, prevention

**For citation:** Gridneva GI, Belov BS, Verizhnikova ZhG, Aronova ES, Samarkina EYu, Panevin TS, Lisitsyna TA, Lukina GV. To the problem of extended serological testing for viral hepatitis B in rheumatoid arthritis patients. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(5):443–448.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203214

ного иммунитета [1, 2]. При наличии факторов риска неблагоприятного прогноза (раннее развитие эрозий суставов, очень высокие титры ревматоидного фактора и антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду, высокая клиническая и лабораторная активность), недостаточной эффективности и/или плохой переносимости стандартной противоревматической терапии пациентам с РА рекомендуется назначать лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) или таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами (ингибиторами янус-киназ, JAK-ингибиторами) [3], которые, как мощные противовоспалительные средства, обладают существенным иммуносупрессивным эффектом.

В популяции больных РЗ вирус гепатита В (HBV) распространен гораздо шире, чем принято считать [4]. Проблема недостаточного скрининга на HBV, особенно перед назначением ГИБП, весьма актуальна. Вероятность инфицирования HBV пациентов группы риска практически равна нулю при сывороточном уровне антител к поверхностному антигену HBsAg  $\geq 10$  мМЕ/мл, на это направлена вакцинопрофилактика, выполняемая в соответствии с национальным календарем [5]. Хроническая HBV-инфекция значительно увеличивает риск развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, онкологических заболеваний внепеченочной локализации, остеопороза, характеризуется другими внепеченочными проявлениями [6, 7], способствует более тяжелому течению РА. В большинстве случаев инфекция протекает в скрытой форме, с периодами реактивации (HBV-р). Наиболее тяжелая форма HBV-р – фульминантный гепатит [8]. Косвенными признаками активации HBV можно с определенной осторожностью считать повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ) и снижение уровня тромбоцитов [9]. Исходя из изложенного мы сформулировали **цели исследования:** провести серологический скрининг на наличие признаков перенесенной HBV-инфекции среди больных РА, определить уровень защитных антител к HBV

среди взрослых пациентов стационарных отделений ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», изучить клинико-лабораторные особенности больных со скрытым гепатитом В при ретроспективном анализе.

### Материалы и методы

В исследование включены 440 HBsAg-негативных больных с диагнозом РА старше 18 лет. Использовался архивный материал (сыворотки) научного фонда ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», а также образцы сывороток пациентов, находившихся на стационарном лечении в период с 2020 по 2024 г. Проводился анализ сыворотки на антитела к HBcAg (анти-HBc) полуколичественным методом (иммуноферментный анализ, «Вектор Бест») и анализ сыворотки крови на содержание антител к HBsAg количественным методом (иммуноферментный анализ, «Вектор Бест»). Пациенты включались в исследование последовательно, критерием включения был отрицательный тест на HBsAg, критерием исключения – отсутствие диагноза РЗ, коинфекции вирусом гепатита С или ВИЧ. После проведения скринингового тестирования и выявления пациентов со скрытой HBV-инфекцией (обнаружение анти-HBc) выполнен анализ медицинской документации – фиксировались пол, возраст, дата начала РЗ, коморбидные состояния, включая инфекции, лекарственный анамнез, параметры биохимического анализа крови, количество тромбоцитов в общем анализе крови. Учитывалась информация, полученная из следующих источников: выписки из медицинской карты стационарного больного, результаты консультативных заключений при обращении в клинко-диагностический центр.

Описательный статистический анализ проведен с использованием пакета Statistica 10.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Информированное согласие не требовалось из-за ретроспективного характера исследования и использования обезличенных данных.

**Таблица 1.** Характеристика больных РА со скрытой HBV-инфекцией  
*Table 1.* Characteristics of rheumatoid arthritis (RA) patients with latent HBV infection

| Показатель                                                               | Значение  |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Пол, абс. (%)                                                            |           |
| муж.                                                                     | 30 (28)   |
| жен.                                                                     | 76 (72)   |
| Возраст, лет                                                             | 58±10     |
| Продолжительность наблюдения, пациенто-лет                               | 11 724    |
| Длительность наблюдения, медиана [25; 75 квантили], годы                 | 8 [4; 16] |
| Диагноз, абс. (%)                                                        |           |
| M05.8                                                                    | 52 (49)   |
| M05.3                                                                    | 43 (41)   |
| M06.0                                                                    | 11 (10)   |
| Сухой кератоконъюнктивит без других критериев синдрома Шегрена, абс. (%) | 20 (19)   |
| Перенесли оперативные вмешательства, абс. (%)                            | 54 (51)   |
| Коморбидные инфекции,                                                    | 22 (21%)  |
| из них латентная туберкулезная инфекция,                                 | 10 (9%)   |
| из них Herpes Zoster                                                     | 5 (5%)    |
| Терапия, абс. (%)                                                        |           |
| метотрексат                                                              | 90 (85)   |
| лефлуномид                                                               | 63 (59)   |
| сульфасалазин                                                            | 34 (32)   |
| гидроксихлорохин                                                         | 33 (31)   |
| азатиоприн                                                               | 3 (3)     |
| циклофосфамид                                                            | 3 (3)     |
| микофенолата мофетил                                                     | 2 (2)     |
| хлорамбуцил                                                              | 1 (1)     |
| глюкокортикоиды <i>per os</i>                                            | 52 (49)   |
| ритуксимаб                                                               | 40 (38)   |
| этанерцепт                                                               | 18 (17)   |
| абатацепт                                                                | 12 (11)   |
| олокизумаб                                                               | 12 (11)   |
| адалimumаб                                                               | 11 (10)   |
| тоцилизумаб                                                              | 6 (6)     |
| ЈАК-ингибиторы                                                           | 5 (5)     |
| инфликсимаб                                                              | 2 (2)     |
| цертолизумаба пэгол                                                      | 2 (2)     |
| упадациитиниб                                                            | 2 (2)     |
| сирукумаб                                                                | 1 (1)     |
| голимумаб                                                                | 1 (1)     |

Результаты

В ходе скрининга обнаружено, что 64 (14%) пациента позитивны по анти-HBc, в этой группе более 1/2 [39 (61%)] не имели антител к HBsAg в защитном титре (более

**Таблица 2.** Лечение РА и отклонения лабораторных показателей  
*Table 2.* RA therapy and laboratory abnormalities

| Показатель                                                  | Значение, абс. (%) |
|-------------------------------------------------------------|--------------------|
| Критериально подтвержденная HBV-р                           | 0                  |
| HBsAg-серореверсия                                          | 0                  |
| Отмена препарата из-за повышения АЛТ, АСТ                   | 15 (14%)           |
| Повышение АЛТ и/или АСТ, всего случаев                      | 33                 |
| повышение АЛТ и/или АСТ неуточненное                        | 5                  |
| АЛТ и/или АСТ ≥1,5 ВГН, но <3 ВГН                           | 19                 |
| АЛТ и/или АСТ ≥3 ВГН                                        | 9                  |
| АЛТ и/или АСТ ≥5 ВГН                                        | 1                  |
| Антиревматическая терапия на момент повышения АЛТ и/или АСТ |                    |
| монотерапия БПВП                                            | 24                 |
| комбинация 2 и более БПВП                                   | 7                  |
| ГИБП+БПВП                                                   | 11                 |
| Тромбоцитопения неуточненного генеза                        | 10 (9%)            |

*Примечание.* ВГН – верхняя граница нормы, БПВП – базисные противовоспалительные препараты.

10 мМЕ/мл), и у 26 больных антитела к HBsAg отсутствовали вовсе. В целом в исследованной когорте антитела в защитном титре (более 10 мМЕ/мл) имели всего 130 (30%) больных. В дальнейший анализ включены 106 больных, для которых есть достаточно полная медицинская информация о диагнозе, проводимом лечении, сопутствующих заболеваниях и т.д. Характеристики группы представлены в **табл. 1**.

Выполнен анализ результатов тестов на АЛТ, АСТ, содержание тромбоцитов, результат скринингового теста на HBsAg при поступлении в стационар, а также зафиксированы случаи отмены текущей антиревматической терапии на основании повышения АЛТ и/или АСТ, для чего использованы данные медицинской документации (**табл. 2**).

Как представлено в **табл. 2**, зафиксировано 33 случая повышения трансаминаз, при этом у 15 пациентов это нежелательное явление стало причиной отмены антиревматического препарата. У 10 больных отметили клинически значимую тромбоцитопению.

Обсуждение

С помощью лабораторного скрининга установлено наличие признаков перенесенной HBV-инфекции у 14% больных, что согласуется с новейшими данными мировой литературы, достаточно полно изложенными в опубликованной недавно обзорной статье [4]. Обращает на себя внимание тот факт, что уровень антител к HBsAg среди взрослых пациентов с РА всего в 30% случаев соответствует защитному, т. е. достаточен для локализации инфекции при встрече макроорганизма с HBV *de novo* или при реактивации скрытого HBV. В свете изложенного целесообразно вернуться к обсуждению вопроса вакцинации больных с РЗ, относящихся к группам риска инфицирования HBV [10].

Особенностью больных со скрытым HBV оказалось обнаружение сухого кератоконъюнктивита у 19% пациентов в отсутствие критериально достоверного диагноза – синдрома Шегрена (для которого такое клиническое состоя-

ние – один из самых частых симптомов [11]). Отчасти это можно объяснить тем, что ФБГНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» специализируется на аутоиммунной патологии, в том числе с вовлечением структур глаза. Благодаря этому рутинный офтальмологический осмотр сфокусирован, в частности, на выявлении жалоб на ощущение сухости в глазах и проведении обследования в связи с этим.

Как известно, наблюдаются значительные различия в частоте HBV-р среди пациентов с разным иммунологическим статусом по HBsAg во время лечения одними и теми же иммуносупрессивными препаратами, и в среде ревматологов нет единого мнения по поводу скрининга и мониторинга уровня анти-HBc у этих больных [4]. Авторы из восточной части Нидерландов на основании анализа крупной базы данных пришли к выводу, что расширенный скрининг на HBV нецелесообразен в неэндемичных по HBV странах, где проводится достаточно полный рутинный скрининг состояния гепатобилиарного тракта, и ни у одного из 975 пациентов, получавших ритуксимаб (РТМ) [из них прошли скрининг 270 (28%), а контакт с HBV-инфекцией зафиксирован всего у 2,2%], не отмечено HBV-р в течение года наблюдения [12]. О. Суре и соавт. (2024 г.) представили результаты одноцентрового ретроспективного исследования, в котором оценивали серологию HBV, а также биохимические показатели до и после лечения ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$  в течение не менее чем 2 мес (медиана, 25-й; 75-й квартили 24 [6; 60] мес). Среди 448 пациентов, получивших лечение ингибиторами фактора некроза опухоли  $\alpha$ , в ходе скрининга выявлена позитивность по HBsAg у 7 (1,6%), известный на момент начала антиревматической терапии статус HBsAg(-)/anti-HBc(+) определен у 69 (16%). Только 17 (24,6%) пациентам назначена профилактическая противовирусная терапия (ПВТ). Ни у одного пациента не зафиксировано HBV-р, независимо от серологии гепатита и ПВТ. Анализируя эти данные, следует акцентировать внимание на сравнительно небольшой продолжительности иммуносупрессивной терапии у этих больных – 6 мес [13]. В нашем исследовании процент выявления анти-HBc значительно выше, а медиана времени наблюдения составила 8 [4; 16] лет. В текущих геополитических условиях неэндемичные по HBV-инфекции страны – скорее исключение, чем правило. Так, работы, недавно выполненные в странах с большой численностью населения, в том числе в Испании [14], показывают, что анти-HBc среди больных ревматологического профиля обнаруживается значительно чаще. До 34% больных иммуновоспалительными РЗ имеют положительные результаты исследования на анти-HBc в соответствии с турецкой базой данных Treasure [15], 16% – в Бразилии [13], 15% – в Германии [16], причем в последнем случае отдельно подчеркивается, что данные сопоставимы с общепопуляционными.

К.С. Ноу и соавт. (2024 г.) провели ретроспективный анализ группы, состоявшей из 78 пациентов ревматологического и гематологического профиля с хронической или разрешенной инфекцией HBV, получавших РТМ без ПВТ. Оценивался риск HBV-р и повышения трансаминаз. Материал собран с помощью Интегрированной медицинской базы данных NTUH, содержащей всю информацию о лекарственных назначениях и общенациональный реестр летальных исходов. В исследование включены 78 пациентов с гематологическими заболеваниями и 39 – с РЗ. Медиана продолжительности лечения РТМ до HBV-р составила 14 мес [7; 48]. У 43 (59%) HBsAg-положительных пациентов и 24 (55%) HBsAg(-)/anti-HBc(+) пациентов зафиксирована HBV-р в течение 14,6 мес после завершения терапии РТМ. После лечения РТМ частота HBV-р в течение года среди пациентов с гемато-

логическими и РЗ составила 29 и 45% у HBsAg-положительных больных соответственно, в то время как эти показатели составили 38 и 17% у пациентов с разрешенной инфекцией HBV. Риск HBV-р продолжал увеличиваться даже через 2 года после терапии РТМ и был сопоставим между гематологическими и ревматическими пациентами. Более высокий исходный уровень ДНК HBV был независимым предиктором HBV-р (скорректированное отношение рисков 10,9, 95% доверительный интервал 1,1–107) и обострения гепатита, ассоциированного с HBV (скорректированное отношение рисков 14,8, 95% доверительный интервал 1,4–158). Авторы обращают внимание на то, что, по данным литературы, риск HBV-р выше среди азиатской популяции по сравнению с европейской [17], подтверждают, что терапия РТМ связана с высоким риском HBV-р независимо от основных заболеваний и статуса HBsAg, и делают вывод, что уровень ДНК HBV следует оценивать до начала лечения РТМ.

В нашем исследовании медиана наблюдения пациентов, леченных РТМ, составила 13,5 [12; 22] мес, не отмечено ни одного случая заверщенного курса терапии РТМ с возможностью наблюдения после отмены препарата РТМ. Анализ на ДНК HBV ни до лечения РТМ, ни на фоне лечения не проводили, поскольку ни один пациент не наблюдался инфекционистом. Повышение АЛТ и/или АСТ отмечено у 5 (12,5%) больных, получавших РТМ, через 12 [12; 18] мес от начала терапии в среднем в 2 [2; 4,5] раза.

М. Куо и соавт. (2024 г.) провели ретроспективное исследование, в которое включены 479 HBsAg(-)/анти-HBc(+) пациентов с РА, получавших лечение ГИБП или JAK-ингибиторами. Уровень АЛТ/АСТ контролировали каждые 3 мес, а тесты на HBsAg-сыворотки и ДНК HBV проводили при аномальных уровнях АЛТ или при клиническом подозрении на HBV-р. Установлен более высокий риск HBV-р у пациентов с РА с HBsAg(-)/HBcAb(+), получающих РТМ, абатацепт и адалимумаб, по сравнению с этанерцептом, особенно среди пациентов старше 65 лет. Авторы пришли к выводу, что после начала терапии ГИБП или JAK-ингибиторами обязателен расширенный протокол наблюдения за пациентами со скрытым HBV независимо от статуса риска используемых препаратов. Исходно отрицательные анти-HBs (<10 мМЕ/мл) связаны с повышенным риском HBV-р, в связи с чем сделан вывод, что для пациентов с РА с HBsAg(-)/HBcAb(+) следует установить более специфичный подход к стратификации риска HBV-р и ее лечению, основанный не только на группе назначенных лекарств, но и на уровне анти-HBs [18].

Обращает на себя внимание отсутствие серореверсии HBsAg и данных об HBV-р в документации исследованной нами группы больных, несмотря на длительное лечение препаратами высокого риска, в том числе в их комбинации (например, РТМ и лефлуномидом), даже в отсутствие ПВТ. Анализ медицинской документации показал, что за 11 724 пациенто-года не зафиксировано документально серореверсии либо реактивации HBV, в том числе в группе особого риска – среди больных старше 65 лет, получающих терапию РТМ, не имеющих антител к HBsAg. Это нельзя считать противоречием, поскольку, во-первых, декомпенсация функции печени в большинстве случаев становится препятствием для назначения или существенной коррекции антиревматической терапии и пациенты со значительным повышением АЛТ и/или АСТ не поступают в ревматологический стационар. Во-вторых, верификация HBV-инфекции во всех случаях повышения трансаминаз не проводилась и отсутствие этой информации не позволяет судить о собственно реактивации HBV во время обострения гепатита.

Создается впечатление, что только длительное проспективное наблюдение может дать ответ на вопрос о частоте HBV-р, поскольку весьма вероятно, что больные РА в этой ситуации выпадают из поля зрения ревматолога.

В нашей работе нельзя исключить влияние на результат особенностей сбора материала: во-первых, в программу амбулаторных визитов тестирование на HBsAg не входило, во-вторых, расширенное обследование на HBV-инфекцию не проводилось даже при многократном повышении АЛТ и/или АСТ, поскольку эти отклонения связывались лечащими врачами с токсическим эффектом антиревматических препаратов. Необходимо помнить, что лекарственное поражение печени – это диагноз исключения, требующий тщательной оценки и высокой клинической настороженности, чтобы определить потенциальный препарат как причину повреждения печени, а токсические лекарственные реакции более вероятны при сопутствующих заболеваниях, в том числе хронических вирусных гепатитах В и С [19].

Механизмы тромбоцитопении при хроническом заболевании печени, в том числе бессимптомно протекающей HBV-инфекции, включают опосредованный антитромбоцитарными антителами Fc-зависимый фагоцитоз, опосредованный Т-клетками иммунный ответ, секвестрацию селезенки, вирусную супрессию продукции мегакариоцитов, недостаточную продукцию тромбопоэтина и взаимодействие цитокинов [20–26]. В нашей работе мы столкнулись с 10 эпизодами тромбоцитопении у 6 пациентов, причем в 2 случаях для верификации диагноза проводилась костномозговая пункция, оказавшаяся неинформативной.

Мы предполагаем, что столь частое выявление анти-HBc у больных РА может создавать ложную картину в связи с высокой иммунологической активностью заболевания и, соответственно, «перекрестной» гиперпродукцией данных антител В-клетками. Однако, по имеющимся данным, многократное преобладание HBsAg(-)/anti-HBc(+)-результата тестирования над HBsAg(+)-результатами встречается повсеместно [4].

Определенную сложность создает динамическое наблюдение за такими больными, поскольку снижение или отсутствие анти-HBc у них на фоне лечения РТМ может свидетельствовать как о подавлении выработки антивирусных антител, так и о редукции гипотетической ложноположительной реакции, как описано выше.

В свете изложенного значительную ценность представляет не только тестирование на анти-HBsAg и анти-HBc при установлении диагноза вне зависимости от активности заболевания (как это рекомендовано экспертами EULAR [27]), но и определение анти-HBsAg и анти-HBc в динамике на фоне терапии РТМ и другими препаратами высокого риска HBV-р с фокусом внимания на пациентах, изначально позитивных по анти-HBc и с произошедшей сероконверсией этих показателей. Согласно тем же рекомендациям при обнаружении анти-HBc необходимо выполнить тест на выявление ДНК HBV, однако это положение не выполняется повсеместно, в первую очередь из-за высокой стоимости. Так, по данным австралийских авторов, среди 15 202 человек, у которых в ходе скрининга выявлен анти-HBc, лишь 10 479 (69%) прошли тестирование на ДНК HBV [28]. ДНК HBV может определяться и при HBsAg(-) статусе. По результатам

уже упомянутой базы данных Treasure, среди больных РА HBsAg(+) определялся у 2,6%, анти-HBc(+) – у 32,3%, а положительный результат теста на ДНК HBV составил 3,5% [15]. Еще одним фактором недостаточно полного скрининга считается отсутствие осведомленности о необходимости такого теста, поэтому в практике отдельных стран находят применение виртуальные мультимодальные системы, которые позволяют составить траекторию скрининга индивидуально для каждого пациента [29, 30].

## Заключение

Расширенный скрининг на HBV для больных РА показал отсутствие противoinфекционной защиты у 70% больных. Скрытые формы HBV [HBsAg(-)/anti-HBc(+)] обнаружены у 14% больных. Необходимы длительные проспективные исследования для определения истинной частоты HBV-р среди больных РА. При составлении суждения о связи развития отклонений лабораторных показателей с применением лекарственных препаратов целесообразно проанализировать, есть ли другие причины, а именно скрытая HBV-инфекция. Необходимо проявлять настороженность в отношении случаев сочетанного повышения АЛТ/АСТ и тромбоцитопении как симптомов обострения HBV.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», № государственного задания 1021051503137-7.

**Funding source.** The article was conducted as part of the scientific research work of the Nasonova Research Institute of Rheumatology. State registration No. 1021051503137-7.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол №02 от 27 января 2022 г). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

**Compliance with the principles of ethics.** The study protocol was approved by the local ethics committee of Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol No. 02 dated 27.01.2022). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ГИБП – генно-инженерный биологический препарат  
ПВТ – профилактическая противовирусная терапия  
РА – ревматоидный артрит

РЗ – ревматическое заболевание  
РТМ – ритуксимаб  
HBV – вирус гепатита В  
HBV-р – реактивация вируса гепатита В

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; с. 290-331 [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. *Revmatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media, 2008; p. 290-331 (in Russian)].
2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38. DOI:10.1016/S0140-6736(16)30173-8
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Ревматоидный артрит. Клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3). Ссылка активна на 08.04.2025 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. *Revmatoidnyi artrit. Klinicheskie rekomendatsii*. 2024. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/250_3) Accessed: 08.04.2025 (in Russian)].
4. Грднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Хронический гепатит В при ревматических заболеваниях: вопросы скрининга и реактивации инфекции. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):523-30 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Chronic hepatitis B in rheumatic diseases: issues of screening and reactivation of infection: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):523-30 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202707
5. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Национальный календарь профилактических прививок. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendarpofilakprivivok2015/visual>. Ссылка активна на 19.12.2024 [Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. *Natsionalnyi kalendar profilakticheskikh privivok*. Available at: <https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-natskalendarpofilakprivivok2015/visual>. Accessed: 19.12.2024 (in Russian)].
6. Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):106-10 [Baikova TA, Lopatkina TN. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(4):106-10 (in Russian)].
7. Сбикина Е.С., Винницкая Е.В., Бацких С.Н., и др. Оценка возможного влияния вирусов гепатита на развитие и течение аутоиммунных заболеваний печени. *Терапевтический архив*. 2023;95(2):173-8 [Sbikina ES, Vinnitskaya EV, Batskikh SN, et al. Assessment of the possible impact of hepatitis viruses on the development and course of autoimmune liver diseases. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(2):173-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.02.202113
8. Белов Б.С., Абдурахманов Д.Т. Вирус гепатита В и ревматические болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(2):207-13 [Belov BS, Abdurakhmanov DT. Hepatitis B virus and rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(2):207-13 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-207-213
9. Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., и др. Клинико-гемостазиологические особенности хронических гепатитов различного генеза. *Терапевтический архив*. 2014;86(11):50-4 [Bilalova AR, Makashova VV, Astrina OS, et al. The clinical and hemostasiological features of chronic hepatitis of different genesis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(11):50-4 (in Russian)].
10. Грднева Г.И., Белов Б.С., Аронова Е.С. Является ли вакцинация против вирусного гепатита В безопасной и иммуногенной у пациентов с ревматическими заболеваниями? *Современная ревматология*. 2024;18(5):121-6 [Gridneva GI, Belov BS, Aronova ES. Is vaccination against viral hepatitis B safe and immunogenic in patients with rheumatic diseases? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):121-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2024-5-121-126
11. Хван Ю.И., Торгашина А.В. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):650-7 [Khvan JJ, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjogren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):650-7 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-650-657
12. Bovens P, Wientjes M, den Broeder N, et al. Low Yield of Routine Serological Screening for Hepatitis B in Patients with Rheumatoid Arthritis Starting Rituximab Therapy in a Non-Endemic Country [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2024;(Suppl. 9). Available at: <https://acrabstracts.org/abstract/low-yield-of-routine-serological-screening-for-hepatitis-b-in-patients-with-rheumatoid-arthritis-starting-rituximab-therapy-in-a-non-endemic-country/> Accessed: 11.12.2024.
13. Cure O, Kizilkaya B, Durak S, Ilkkilic K. Hepatitis B reactivation risk and physician awareness in rheumatological patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2024;70(7):e20240091. DOI:10.1590/1806-9282.20240091
14. Richi P, Alonso O, Martín MD, et al. Evaluation of the immune response to hepatitis B vaccine in patients on biological therapy: results of the RIER cohort study. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2751-6. DOI:10.1007/s10067-020-05042-2
15. Ersözül ED, Ekici M, Coşkun BN, et al. Epidemiological characteristics of hepatitis B and C in patients with inflammatory arthritis: Implications from treasure database. *Arch Rheumatol*. 2022;38(3):347-57. DOI:10.46497/ArchRheumatol.2023.9504
16. Kiltz U, Celik A, Tsiami S, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. *RMD Open*. 2021;7(1):e001499. DOI:10.1136/rmdopen-2020-001499
17. Hou KC, Su TH, Kao CN, et al. Rituximab carries high risks of hepatitis B virus reactivation in hematologic and rheumatic patients with chronic or resolved hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39(11):2447-55. DOI:10.1111/jgh.16725
18. Kuo MH, Tseng CW, Ko PH, et al. HBV reactivation in HBsAg-/HBeAb+ rheumatoid arthritis patients receiving biologic/targeted synthetic DMARDs. *Liver Int*. 2024;44(2):497-507. DOI:10.1111/liv.15793
19. Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. *Терапевтический архив*. 2023;95(8):611-20 [Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):611-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.08.202329
20. Huang CE, Chang JJ, Wu YY, et al. Different impacts of common risk factors associated with thrombocytopenia in patients with hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Biomed J*. 2022;45(5):788-97. DOI:10.1016/j.bj.2021.09.001
21. Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, et al. Hepatitis B infection is associated with an increased incidence of thrombocytopenia in healthy adults without cirrhosis. *J Viral Hepat*. 2017;24(3):253-8. DOI:10.1111/jvh.12642
22. Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2019;14(5):183-6. DOI:10.1002/cld.860
23. Huang CE, Chen YY, Chang JJ, et al. Thrombopoietic cytokines in patients with hepatitis C virus-associated immune thrombocytopenia. *Hematology*. 2017;22(1):54-60. DOI:10.1080/10245332.2016.1204493
24. Christodoulou D, Katsanos K, Zervou E, et al. Platelet IgG antibodies are significantly increased in chronic liver disease. *Ann Gastroenterol*. 2011;24(1):47-52.
25. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54(5):894-900. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.018
26. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017;6(2):16. DOI:10.3390/jcm6020016
27. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):742-53. DOI:10.1136/ard-2022-223335
28. Shah SHBU, Valerio H, Hajarizadeh B, et al. Cascade of care among people with hepatitis B in New South Wales, Australia. *J Viral Hepat*. 2023;30(12):926-38. DOI:10.1111/jvh.13881
29. Villacis-Nunez DS, Orenstein E, Selvaggio P, et al. Improving Hepatitis B Screening Prior to Rituximab: A Quality Improvement Project. *Children (Basel)*. 2023;10(7):1142. DOI:10.3390/children10071142
30. Baker H, Fine R, Suter F, et al. Implementation of a Best Practice Advisory to Improve Infection Screening Prior to New Prescriptions of Biologics and Targeted Synthetic Drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2025;77(2):273-81. DOI:10.1002/acr.25181

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Роль ожирения в развитии и прогрессировании остеоартрита: влияние медикаментозных и хирургических методов лечения ожирения на течение воспалительных заболеваний суставов

Е.А. Трошина<sup>1</sup>, Т.С. Паневин<sup>2,3</sup>, Т.Д. Брискман<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

## Аннотация

Ожирение – наиболее важный фактор риска развития остеоартрита (ОА) – прогрессирующего воспалительного поражения суставов, которое считается одной из причин тяжелой инвалидности и длительной иммобилизации. Избыточно развитая жировая ткань не только увеличивает механическую нагрузку на суставы, но и участвует в поддержании хронического неспецифического воспаления посредством выработки адипокинов, цитокинов, хемокинов, факторов комплемента и гормонов. Адипокины, включая лептин, адипонектин, химерин и резистин, регулируют воспалительные иммунные реакции в хряще, оказывая влияние также на клетки синовиальной ткани и кости. В свою очередь, хондроциты, остеобласты и остеокласты производят некоторые адипокины локально, поддерживая воспалительную микросреду внутрисуставно. Снижение массы тела при ОА может улучшить качество жизни пациента, функциональные способности суставов, привести к клинически значимому уменьшению боли и замедлить или остановить прогрессирование структурных дегенеративных изменений. Цель нашего обзора – осветить основные патогенетические взаимосвязи между ожирением и воспалением, раскрыть механизмы патологического влияния адипокинов и провоспалительных медиаторов (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$  и др.) на хрящевой и костный гомеостаз и, как следствие, оценить их участие в развитии ОА, так как понимание особенностей иммунной регуляции и разрешения воспалительного процесса при ожирении имеет решающее значение для разработки успешных подходов к лечению ОА у пациентов с избыточной массой тела. Также в статье рассмотрен анализ актуальных исследований влияния медикаментозной терапии (лираглутид, орлистат, сибутрамин) и хирургического лечения ожирения на течение воспалительных заболеваний суставов.

**Ключевые слова:** остеоартрит, ожирение, адипокины

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Паневин Т.С., Брискман Т.Д. Роль ожирения в развитии и прогрессировании остеоартрита: влияние медикаментозных и хирургических методов лечения ожирения на течение воспалительных заболеваний суставов. Терапевтический архив. 2025;97(5):449–454. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203230

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

## The role of obesity in the development and progression of osteoarthritis: the influence of medical and surgical therapies for obesity on the course of inflammatory arthritis: A review

Ekaterina A. Troshina<sup>1</sup>, Taras S. Panevin<sup>2,3</sup>, Tatiana D. Briskman<sup>✉1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

## Abstract

Obesity is considered the most important risk factor for the development of osteoarthritis (OA) – progressive inflammatory disease of the joints, that is one of the causes of disability and long-term immobilization. Excessively developed adipose tissue not only increases the mechanical load on the joints, but also participates in the maintenance of chronic low-grade inflammation through the production of adipokines, cytokines, hemokines, complement factors and hormones. Adipokines influence cells of synovial tissue, cartilage and bone, which in turn produce some adipokines locally, maintaining an inflammatory microenvironment intraarticularly. Adipokines, including leptin, adiponectin, chemerin, and resistin, regulate inflammatory immune responses in cartilage, also affecting synovial tissue cells and bone. In turn, chondrocytes, osteoblasts and osteoclasts produce some adipokines locally, maintaining an inflammatory microenvironment intra-articularly. Weight loss in OA can improve the patient's quality of life, physical function, lead to reduce pain, and slow or halt the progression of structural degenerative changes. The purpose of this article is to clearly describe the pathogenetic ways between obesity and inflammation, to reveal the mechanisms of the pathological state of adipokines and proinflammatory mediators (IL-6, TNF- $\alpha$ , etc.) on cartilage and bone homeostasis and, as expected, to evaluate their participation in the development of OA. So understanding immune regulation and resolution of inflammation in obesity is critical to developing treatments approaches to OA for these patients. The article also analyzes current researches on the effect of drug therapy (liraglutide, orlistat, sibutramine) and bariatric surgery of obesity on the course of inflammatory joint diseases.

**Keywords:** osteoarthritis, obesity, adipokines

**For citation:** Troshina EA, Panevin TS, Briskman TD. The role of obesity in the development and progression of osteoarthritis: the influence of medical and surgical therapies for obesity on the course of inflammatory arthritis: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):449–454. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203230

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Брискман Татьяна Дмитриевна – врач-ординатор ФБГУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: bri\_tanchik@mail.ru

✉Tatiana D. Briskman. E-mail: bri\_tanchik@mail.ru; ORCID: 0009-0003-8678-9902

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. Центра – дир. Института клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Паневин Тарас Сергеевич – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», ассистент каф. факультетской и поликлинической терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО ДВГМУ

Taras S. Panevin. ORCID: 0000-0002-5290-156X

## Введение

В последние десятилетия во всем мире резко возросла распространенность ожирения – основной фактор риска ряда неинфекционных заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа (СД 2), сердечно-сосудистую патологию и заболевания опорно-двигательного аппарата. Известно, что жировая ткань синтезирует различные биологически активные пептиды (адипокины), которые действуют как на локальном (аутокринном/паракринном) уровне, так и системно. Адипокины, являясь мощными модуляторами клеточной иммунной системы, влияют также на клетки синовиальной ткани, хряща и кости. В свою очередь, хондроциты, остеобласты и остеокласты производят некоторые адипокины локально, поддерживая воспалительную микросреду внутрисуставно.

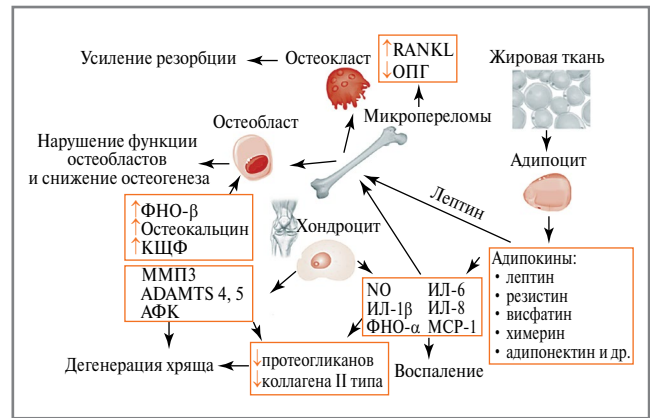
Ожирение – один из основных модифицируемых факторов риска развития остеоартрита (ОА) – неаутоиммунного прогрессирующего воспалительного поражения суставов (в первую очередь, ОА коленного сустава) [1], распространенность которого растет пропорционально увеличению пациентов с избыточной массой тела [2]. Долгое время ОА рассматривался как дегенеративный процесс, связанный с возрастными изменениями и изнашиванием (wear and tear) гиалинового хряща, однако сейчас стало понятно, что воспаление играет существенную роль в инициации и прогрессировании данного заболевания [3, 4].

Жировая ткань – место синтеза различных биологически активных веществ – адипокинов, цитокинов, хемокинов, факторов комплемента, гормонов. Секреция адипокинов зависит от типа жировой ткани: они вырабатываются более активно висцеральной жировой тканью (ВЖТ) по сравнению с подкожной [5]. ВЖТ – место циркуляции провоспалительных макрофагов, характеризуется более выраженным синтезом провоспалительных цитокинов [6]. Известно, что ВЖТ более тесно связана с сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с ожирением, такими как СД 2 и метаболический синдром (МС), а также с маркерами воспаления, по сравнению с подкожным жиром [7], в связи с чем изучается роль ВЖТ в возникновении и прогрессировании заболеваний суставов. В исследованиях показана положительная взаимосвязь между висцеральным ожирением и интенсивностью боли в коленных суставах, что позволяет предположить значимую роль ВЖТ в продукции биологических медиаторов скелетно-мышечной боли [8].

ОА обычно индуцируется предшествующей травмой суставов или избыточной биомеханической нагрузкой в связи с неправильным положением или избыточной массой тела. По данным метаанализа L. Jiang и соавт., увеличение индекса массы тела на каждые 5 единиц вызывает увеличение риска развития ОА коленного сустава на 35% [9]. В Японии в трехлетнем исследовании продемонстрировано, что наличие двух компонентов МС повышает риск развития ОА коленных суставов в 2,8 раза, а трех – в 9,8 раза [10]. В метаанализе при оценке данных 3202 больных с МС и 20 968 лиц без МС установлен рост риска развития ОА более чем в 2 раза у пациентов с МС [11].

## Роль жировой ткани в воспалительном процессе

Гипертрофия адипоцитов приводит к секреции провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , 6, 8, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [12, 13]. Одним из ключевых цитокинов в патогенезе ОА считается ИЛ-1 $\beta$ , при воздействии которого хондроциты синтезируют протео-



**Рис. 1. Взаимодействие адипокинов, провоспалительных медиаторов и клеток суставных тканей в патогенезе остеоартрита при ожирении.**

*Примечание.* ОПГ – остеопрогерин, КЩФ – кислая щелочная фосфатаза, MMP – матриксные металлопротеиназы, ADAMTS – ADAM-протеиназы, MCP-1 – моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1.

**Fig. 1. Interaction of adipokines, pro-inflammatory mediators and joint tissue cells in the pathogenesis of osteoarthritis in obesity.**

литические ферменты – матриксные металлопротеиназы, вызывающие деградацию коллагена и протеогликана хряща. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  стимулирует выработку активных форм кислорода (АФК), участвующих в образовании пероксидов и гидроксированных радикалов, способных непосредственно повреждать суставной хрящ [14]. У пациентов с ОА высокие уровни ИЛ-1 $\beta$  обнаруживаются в синовиальной жидкости, синовиальной оболочке, хрящах и субхондральной костной ткани [15]. В свою очередь, ФНО- $\alpha$ , продукция которого наиболее выражена в ВЖТ [16], блокирует синтез хондроцитами протеогликанов, белков, связывающих протеогликан и коллаген II типа, в связи с чем хондроциты начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса хряща, что приводит к снижению амортизационных свойств и усиливает деструкцию в суставных структурах [14]. Основным признаком ОА – необратимая деградация суставного внеклеточного матрикса, который состоит в основном из коллагена II типа и агрекана [17].

Избыточная секреция хемоаттрактантов приводит к миграции циркулирующих моноцитов и макрофагов в жировую ткань [12]. При этом провоспалительная среда способствует поляризации фенотипа макрофагов с противовоспалительных M2 на провоспалительные M1-макрофаги, что происходит в синовиальной оболочке во время развития ОА [18]. Последние вырабатывают цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) [13], что способствует усилению пролиферации CD8+ T-лимфоцитов, сдвигу CD4+ в сторону провоспалительных Th1 по отношению к Th2, повышению активности Th17 с параллельным ингибированием Treg.

## Адипокины при воспалительных заболеваниях суставов

Как мы отмечали ранее, адипокины принимают активное участие в поддержании хронического неспецифического воспаления (ХНВ); **рис. 1.** К наиболее изученным адипокинам относятся лептин, адипонектин, резистин, химерин и висфатин.

Лептин считается ключевым регулятором воспалительных реакций и метаболических процессов, его концентрация положительно коррелирует с массой белой жировой ткани [19]. Лептин сам по себе обладает свойствами провоспалительного цитокина, аналогично другим белкам острой фазы, и индуцирует секрецию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-12 и др. Кроме того, после воздействия на адипоцит ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 уровень экспрессии циркулирующего лептина и лептина в жировой ткани увеличивается, создавая петлю, компоненты которой влияют друг на друга, способствуя поддержанию ХНВ [20].

Лептин – ключевой медиатор метаболических нарушений при ОА, способен активировать синтез матриксных металлопротеиназ (коллагеназы, желатиназы, мембранных протеиназ и металлоэстеразы), участвующих в повреждении хряща, причем степень повышения активности этих ферментов коррелирует со степенью повреждения хрящевой ткани [3]. Показано, что у пациентов с ОА коленного сустава лептин содержится в более высоких концентрациях в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке по сравнению с группой контроля [4], а за счет синергизма с ИЛ-1 лептин вызывает активацию синтазы оксида азота (NO) в хондроцитах, что способствует поддержанию воспалительного процесса в пораженном суставе [21]. У мышей с дефицитом лептина тяжесть артрита снижается вместе с уровнями ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  [22].

Противоположно лептину уровень адипонектина – гормона с противовоспалительной активностью – обратно пропорционален количеству ВЖТ: его продукция и концентрация в крови уменьшается при увеличении массы тела. В моноцитах/макрофагах адипонектин подавляет выработку ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 [23], однако при ожирении его снижение приводит к повышению этих цитокинов, что поддерживает течение ХНВ. Несмотря на это, в суставных тканях и синовиальной жидкости при ОА зарегистрирован повышенный уровень адипонектина, который положительно коррелировал с уровнем ИЛ-6 [24]. Это позволяет предположить, что адипонектин может участвовать в патогенезе местного воспаления.

Висфатин индуцирует воспалительный процесс, способствуя синтезу ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и действуя как хемотаксический фактор для моноцитов и лимфоцитов. Интересно, что концентрация висфатина выше в синовиальной жидкости пациентов с ОА по сравнению с их парными сывороточными образцами [25]. Экспрессия висфатина также повышена в хряще при ОА по сравнению с нормальным хрящом, а в синовиальной оболочке положительно коррелировала с биомаркерами деградации хряща: С-концевым телопептидом коллагена II типа, дезинтегрином и металлопротеиназами с тромбоспондиновыми мотивами 4 и 5 (ADAMTS 4, 5) [26].

Эффекты химерина реализуются путем воздействия на хемокиноподобный рецептор, который экспрессируется на поверхности моноцитов, дендритных клеток, М1-макрофагов. Кроме того, это мощный хемоаттрактант, он способствует перемещению NK-клеток в места воспаления. В хондроцитах человека химерин усиливает выработку провоспалительных цитокинов, регулирует костный метаболизм, обеспечивая баланс между дифференцировкой остеобластов и остеокластов [27]. У пациентов с ожирением наблюдается повышенная концентрация химерина в сыворотке крови, которая коррелирует с тяжестью ОА [28].

Резистин способствует рекрутированию и активации иммунных клеток, стимулируя выработку ИЛ-12, ФНО- $\alpha$  в макрофагах NF- $\kappa$ B-зависимым образом, однако точные

молекулярные эффекты на текущий момент неизвестны. В некоторых исследованиях продемонстрирован преимущественно провоспалительный потенциал резистина при ОА [22], в других описаны противовоспалительные эффекты [29], в связи с чем участие резистина в течении воспалительных заболеваний суставов требует дальнейшего изучения.

### Влияние препаратов для лечения ожирения на течение ОА

Терапия ОА носит комплексный характер и включает модификацию образа жизни, лечебную физкультуру, а также применение симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA) [30, 31]. Учитывая частое наличие сопутствующих метаболических нарушений, способы снижения избыточной массы тела остаются актуальной проблемой у пациентов с ОА, в связи с чем растет интерес к изучению влияния лекарственных средств для лечения ожирения на течение ОА [32–34]. В аспекте метаболической терапии многочисленные экспериментальные и клинические исследования посвящены метформину. Показано, что метформин обладает хондропротективными и противовоспалительными свойствами, а его применение снижает дегенерацию хрящевой ткани и уменьшает риск прогрессирования ОА на фоне терапии, в том числе снижает потребность в эндопротезировании суставов [35–37]. Однако, учитывая то, что метформин не влияет на массу тела, особенно большой интерес представляют препараты для лечения ожирения – лираглутид, сибутрамин и орлистат.

Лираглутид – модифицированный человеческий глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), который применяется для лечения СД 2 и ожирения. Рецептор ГПП-1 (ГПП-1 $r$ ) экспрессируется в островках поджелудочной железы, а также в других органах, в том числе хряще и синовиальной оболочке. Продemonстрировано, что лечение лираглутидом сопровождалось снижением уровней ИЛ-6, простагландина E<sub>2</sub>, NO и активности матриксных металлопротеиназ, изменяло фенотип поляризованных макрофагов *in vitro* с фенотипа M1 на M2, а также снижало экспрессию воспалительных генов (iNos, Cox2, ФНО- $\alpha$ ) *in vitro* в хондроцитах дозозависимым образом [38]. Противовоспалительное действие лираглутида на хондроциты происходит также за счет подавления генерации АФК, предотвращения деградации коллагена II типа, ингибирования активации провоспалительного сигнального пути NF- $\kappa$ B [39]. В исследованиях на монойодоацетатноиндуцированном ОА у мышей продемонстрировано, что активация ГПП-1 $r$  запускает сигнальный путь протеинкиназы A/цАМФ, тем самым уменьшая тяжесть проявления синовита [40].

В последнее время большое внимание уделяется участию субхондральной кости в патогенезе ОА. ГПП-1 $r$  экспрессируется в остеобластах, остеоцитах и остеокластах, что позволяет предположить роль агонистов рецепторов ГПП-1 (арГПП-1) в разрушении и обновлении костной ткани. М. Pereira и соавт. показали, что лираглутид может увеличивать количество остеокластов, однако уменьшать площадь резорбции кости на один остеокласт *in vivo* [41]. Следует отметить, что рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (RANKL) – важный белок, который связывается с рецептором RANK и необходим для образования, созревания и дифференцировки остеокластов. Во время ОА воспаление приводит к усилению передачи сигналов RANKL [42], что ускоряет резорбцию костной ткани, а применение препаратов арГПП-1 может затормозить этот процесс.

В исследовании среди более чем 40 тыс. пациентов шанхайской когорты с ОА коленного сустава в группе применения арГПП-1 показано более значительное снижение массы тела, чем в группе сравнения, а также меньшая частота выполнения эндопротезирования коленных суставов на протяжении 5 лет наблюдения. Кроме того, отмечена значимая разница в баллах по общей шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) и ее болевой составляющей по сравнению с исходными значениями [скорректированная разница общего балла WOMAC – 1,46 (95% доверительный интервал -2,84–0,08;  $p=0,038$ ); скорректированная разница балла WOMAC – 3,37 (95% доверительный интервал -5,79–0,94;  $p=0,007$ )] [33]. Скорость потери хряща, оцениваемая по ширине суставной щели медиальной части коленного сустава, также значимо ниже в группе арГПП-1 в сравнении с теми, кто не получал такую терапию. Кроме того, в группе арГПП-1 после 5 лет наблюдения отмечалось уменьшение потребности в симптоматической терапии ОА.

В исследовании пациентов с ожирением и СД 2 применение арГПП-1 повышало концентрацию циркулирующего адипонектина и снижало концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6) и М1-макрофагов [43]. Однако другая группа обнаружила, что арГПП-1 увеличивают циркулирующий МСР-1 и экспрессию ФНО- $\alpha$  [44], в связи с чем роль арГПП-1, в частности лираглутида, на течение воспалительного процесса требует дальнейшего изучения.

Также в аспекте влияния на течение ОА исследовался орлистат. Показано, что добавление орлистата к стандартной терапии приводит к повышению качества жизни по Визуальной аналоговой шкале по сравнению с пациентами контрольной группы, находящимися на немедикаментозной терапии ожирения, и уменьшению клинических суставных проявлений в виде снижения параметров индекса WOMAC: уменьшение боли на 52% по сравнению с исходной, скованности на 47,4%, улучшение функциональных способностей коленных суставов, однако влияние орлистата на изменения синтеза адипокинов в данной работе не оценивалось [34].

Исследований о влиянии сибутрамина на течение ОА на данный момент нет. Однако в метаанализе с участием 601 пациента продемонстрировано значительное снижение уровней С-реактивного белка, лептина и повышение уровня адипонектина в плазме у пациентов после лечения сибутрамином [45]. Возможное влияние на состояние суставов при ОА на фоне лечения сибутрамином и значимость этих изменений требуют уточнения, учитывая положительное влияние препарата на маркеры ХНВ.

### **Влияние бариатрической хирургии на течение ОА**

Наряду с консервативной терапией в мире приобретает все большую популярность бариатрическая хирургия – эффективный метод снижения массы тела при морбидном ожирении и связанных с ним сопутствующих заболеваниях.

Уровень С-реактивного белка, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и других воспалительных маркеров после бариатрической операции имеет долгосрочную тенденцию к регрессу [46, 47].

В работе среди 24 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением, подвергшихся бариатрическому вмешательству со средним снижением массы тела 27% за 2 года, отмечено улучшение показателей KOOS и WOMAC через 0,5, 1 и 2 года наблюдения [48]. В другом исследовании у паци-

ентов на протяжении 5 лет после бариатрической операции отмечено статистически значимое улучшение по всем субшкалам – боли, скованности и физических функций – по сравнению с исходным уровнем [49]. В исследовании S. Abu-Abeid и соавт. среди 64 пациентов на фоне снижения массы тела на 6,3 кг/м<sup>2</sup> за 3 мес отмечено увеличение суставной щели по данным рентгенографии коленного сустава на ~0,7 мм [50].

Шведская группа, проводившая наблюдение за постбариатрическими пациентами в течение 31 года, выявила более низкую частоту диагностированного на протяжении наблюдения ОА тазобедренного сустава по сравнению с контрольной группой и отсутствие статистически значимых различий по ОА коленного сустава, однако в хирургической группе отмечено увеличение частоты артропластики последнего [51]. Это подтверждает исследование, в котором показано повышение на 79% риска эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава в течение 1–3 лет после бариатрической операции (артропластика коленного сустава на 94% и артропластика тазобедренного сустава на 57%). Кроме того, повышенный риск эндопротезирования тазобедренного сустава среди постбариатрических пациентов снизился через 3 года наблюдения, тогда как риск артропластики коленного сустава оставался повышенным на протяжении всего периода наблюдения [52].

Важный аспект эндопротезирования суставов – профилактика внутригоспитальных осложнений, риск развития которых уменьшается при предварительном проведении бариатрической операции [53]. Показано, что пациенты с предварительно проведенной бариатрической операцией в рамках эндопротезирования сустава характеризовались более чем трехкратным снижением риска раневой инфекции, а также в 7 раз реже подвергались повторной госпитализации [54]. Кроме того, пациенты, которым эндопротезирование проводилось после бариатрического вмешательства, имели меньший риск повторного эндопротезирования [55].

### **Заключение**

ОА – гетерогенное заболевание, и метаболические факторы, в частности ожирение, вносят существенный вклад в его патогенез. Избыточно развитая жировая ткань ассоциирована с развитием местного ХНВ в суставах, которое приводит к дегенерации хряща, ремоделированию субхондральной кости и развитию, прогрессированию, усугублению течения ОА. В свою очередь, снижение массы тела приводит к уменьшению выраженности воспаления, снижению провоспалительных маркеров, что положительно влияет на состояние суставов и костных структур. Интерес к изучению влияния лекарственных препаратов и хирургических методов лечения ожирения на течение ОА способствует персонализированному подбору терапии для каждого пациента.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Источник финансирования.** Публикация подготовлена в рамках Государственного задания «Механизмы дезадаптации двухуровневой системы регуляции аппетита при экзогенно-конституциональном ожирении с множественными осложнениями и способы ее коррекции». Пер. № НИОКТР 122012100180-0.

**Funding source.** The publication was prepared as part of the State Assignment "Mechanisms of dysadaptation of the two-level appetite regulation system in exogenous-constitutional obesity with multiple complications and methods for its correction". Reg. № NIOCRT 122012100180-0.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## Список сокращений

АФК – активная форма кислорода  
ВЖТ – висцеральная жировая ткань  
ГПП – глюкагоноподобный пептид  
ИЛ – интерлейкин  
МС – метаболический синдром

ОА – остеоартрит  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ФНО-α – фактор некроза опухоли α  
ХНВ – хроническое неспецифическое воспаление

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2015;5(12):e007568. DOI:10.1136/bmjopen-2014-007568
- Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. *Ожирение и метаболизм*. 2019;16(2):75-82 [Aleksееva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and Metabolism*. 2019;16(2):75-82 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet10274
- Toussiot E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(10):1095-100. DOI:10.2174/092986707780362826
- Presle N, Pottier P, Dumond H, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):6905. DOI:10.1016/j.joca.2006.01.009
- Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(4):367-73. DOI:10.2174/1573399810602040367
- Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. DOI:10.3390/ijms20092358
- Pou KM, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;116(11):1234-41. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710509
- Li S, Schwartz AV, LaValley MP, et al. Association of Visceral Adiposity With Pain but Not Structural Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1103-10. DOI:10.1002/art.41222
- Jiang L, Tian W, Wang Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):291-7. DOI:10.1016/j.jbspin.2011.05.015
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217-26. DOI:10.1016/j.joca.2012.06.006
- Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic Syndrome Increases the Risk for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis. *Evidence-Based Complement Altern Med*. 2016;2016:1-7. DOI:10.1155/2016/7242478
- Taylor EB. The complex role of adipokines in obesity, inflammation, and autoimmunity. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(6):731-52. DOI:10.1042/CS20200895
- Мигачева Н.Б., Скворцова О.В., Каганова Т.И., Гинзбург А.С. Парадоксы иммунного ответа при ожирении. *Эффективная фармакотерапия*. 2023;19(28):30-6 [Migacheva NB, Skvortsova OV, Kaganova TI, Ginzburg AS. Paradoxes of the Immune Response in Obesity. *Effective Pharmacotherapy*. 2023;19(28):30-6 (in Russian)]. DOI:10.33978/2307-3586-2023-19-28-30-36
- Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Остеоартроз и метаболический синдром. *Фарматека для практикующих врачей*. 2015;17(310):15-9 [Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis and metabolic syndrome. *Farmateca*. 2015;17(310):15-9 (in Russian)]. EDN: UXGLOZ
- Massicotte F, Lajeunesse D, Benderdour M. Can altered production of interleukin-1β, interleukin-6, transforming growth factor-β and prostaglandin E2 by isolated human subchondral osteoblasts identify two subgroups of osteoarthritic patients. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2002;10(6):491-500. DOI:10.1053/joca.2002.0528
- Tchernot A, Despers JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404. DOI:10.1152/physrev.00033.2011
- Mei J, Sun J, Wu J, Zheng X. Liraglutide suppresses TNF-α-induced degradation of extracellular matrix in human chondrocytes: a therapeutic implication in osteoarthritis. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4800-8.
- Manferdini C, Paoletti F, Gabusi E, et al. Adipose stromal cells mediated switching of the pro-inflammatory profile of M1-like macrophages is facilitated by PGE2: In vitro evaluation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017;25:1161-71. DOI:10.1016/j.joca.2017.01.011
- Longo M, Zatterale F, Naderi J, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2358. DOI:10.3390/ijms20092358
- La Cava A. Leptin in inflammation and autoimmunity. *Cytokine*. 2017;98:51-8. DOI:10.1016/j.cyt.2016.10.011
- Gao M, Cui D, Xie J. The role of adiponectin for immune cell function in metabolic diseases. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(9):2427-38. DOI:10.1111/dom.15151
- Carrion M, Frommer KW, Perez-Garcia S, et al. The Adipokine Network in Rheumatic Joint Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4091. DOI:10.3390/ijms20174091
- Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*. 2000;96:1723-32. DOI:10.1182/blood.V96.5.1723
- Sun X, Feng X, Tan W, et al. Adiponectin exacerbates collagen-induced arthritis via enhancing Th17 response and prompting RANKL expression. *Sci Rep*. 2015;5:11296. DOI:10.1038/srep11296
- Chen WP, Bao J, Feng J, et al. Increased serum concentrations of visfatin and its production by different joint tissues in patients with osteoarthritis. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(8):1141-45. DOI:10.1515/CCLM.2010.230
- Duan Y, Hao D, Li M, et al. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):985-90. DOI:10.1007/s00296-010-1731-8
- Zhao H, Yan D, Xiang L, et al. Chemokine-like receptor 1 deficiency leads to lower bone mass in male mice. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(2):355-67. DOI:10.1007/s00018-018-2944-3
- Huang K, du G, Li L, et al. Association of chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Biomarkers*. 2012;17(1):16-20. DOI:10.3109/1354750X.2011.634028

29. Zhao CW, Gao YH, Song WX, et al. An Update on the Emerging Role of Resistin on the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediat Inflamm*. 2019;2019:1532164. DOI:10.1155/2019/1532164
30. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. *Терапевтический архив*. 2024;96(5):500-9 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):500-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.05.202788
31. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., и др. Эффективность и безопасность внутрисуставного применения комбинации гиалуроната натрия и хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава: многоцентровое проспективное исследование. *Терапевтический архив*. 2020;92(5):46-54 [Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. The efficacy and safety of intra-articular application of a combination of sodium hyaluronate and chondroitin sulfate for osteoarthritis of the knee: a multicenter prospective study. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(5):46-54 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.05.000631
32. Насонов Е.Л., Паневин Т.С., Трошина Е.А. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):135-44 [Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135-44 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2024-135-144
33. Zhu H, Zhou L, Wang Q, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1218-26. DOI:10.1136/ard-2023-223845
34. Соловьева И.В., Стребкова Е.А., Алексеева Л.И., Мкртумян А.М. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(4):41-7 [Soloveva IV, Strebkova EA, Alekseeva LI, Mkrtumyan AM. Influence of weight loss on the clinical manifestations of osteoarthritis of the knee-joints. *Obesity and Metabolism*. 2014;11(4):41-7 (in Russian)]. DOI:10.14341/omet2014441-47
35. Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: Current perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:952560. DOI:10.3389/fphar.2022.952560
36. Lim YZ, Wang Y, Estee M, et al. Metformin as a potential disease-modifying drug in osteoarthritis: a systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(11):1434-42. DOI:10.1016/j.joca.2022.05.005
37. He M, Lu B, Opoku M, et al. Metformin Prevents or Delays the Development and Progression of Osteoarthritis: New Insight and Mechanism of Action. *Cells*. 2022;11(19):3012. DOI:10.3390/cells11193012
38. Meurot C, Martin C, Sudre L, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist, exerts analgesic, anti-inflammatory and anti-degradative actions in osteoarthritis. *Sci Rep*. 2022;12(1):1567. DOI:10.1038/s41598-022-05323-7
39. Mei J, Sun J, Wu J, Zheng X. Liraglutide suppresses TNF- $\alpha$ -induced degradation of extracellular matrix in human chondrocytes: a therapeutic implication in osteoarthritis. *Am J Transl Res*. 2019;11(8):4800-8.
40. Que Q, Guo X, Zhan L, et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J Inflamm*. 2019;16:13. DOI:10.1186/s12950-019-0218-y
41. Pereira M, Jeyabalan J, Jørgensen CS, et al. Chronic administration of Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improves trabecular bone mass and architecture in ovariectomised mice. *Bone*. 2015;81:459-67. DOI:10.1016/j.bone.2015.08.006
42. Meurot C, Jacques C, Martin C, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat*. 2022;32:121-9. DOI:10.1016/j.jot.2022.02.001
43. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57(4):781-4. DOI:10.1007/s00125-013-3145-0
44. Pastel E, McCulloch L, Ward R, et al. GLP-1 analogue-induced weight loss does not improve obesity-induced AT dysfunction. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(5):343-53. DOI:10.1042/CS20160803
45. De Vincentis A, Pedone C, Vespasiani-Gentilucci U, et al. Effect of Sibutramine on Plasma C-Reactive Protein, Leptin and Adiponectin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2017;23(6):870-8. DOI:10.2174/1381612822666161006122934
46. Hafida S, Mirshahi T, Nikolajczyk BS. The impact of bariatric surgery on inflammation: quenching the fire of obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(5):373-8. DOI:10.1097/MED.0000000000000027
47. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):139-44. DOI:10.1136/ard.2010.134015
48. Edwards C, Rogers A, Lynch S, et al. The effects of bariatric surgery weight loss on knee pain in patients with knee osteoarthritis: 2 year follow-up. *J Arthritis*. 2014;3:132. DOI:10.1155/2012/504189
49. Hacken B, Rogers A, Chinchilli V, et al. Improvement in knee osteoarthritis pain and function following bariatric surgery: 5-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(6):979-84. DOI:10.1016/j.soard.2019.04.005
50. Abu-Abeid S, Wishnitzer N, Szold A, et al. The influence of surgically-induced weight loss on the knee joint. *Obes Surg*. 2005;15:1437-42. DOI:10.1381/096089205774859281
51. Lohmander LS, Peltonen M, Andersson-Assarsson JC, et al. Bariatric surgery, osteoarthritis and arthroplasty of the hip and knee in Swedish Obese Subjects – up to 31 years follow-up of a controlled intervention study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(5):636-46. DOI:10.1016/j.joca.2022
52. Burkard T, Holmberg D, Wretenberg P, et al. The associations between bariatric surgery and hip or knee arthroplasty, and hip or knee osteoarthritis: Propensity score-matched cohort studies. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;4(2):100249. DOI:10.1016/j.ocarto.2022.100249
53. McLawhorn AS, Levack AE, Lee YY, et al. Bariatric Surgery Improves Outcomes After Lower Extremity Arthroplasty in the Morbidly Obese: A Propensity Score-Matched Analysis of a New York Statewide Database. *J Arthroplasty*. 2018;33(7):2062-69. DOI:10.1016/j.arth.2017.11.056
54. Kulkarni A, Jameson SS, James P, et al. Does bariatric surgery prior to lower limb joint replacement reduce complications? *Surgeon*. 2011;9(1):18-21. DOI:10.1016/j.surge.2010.08.004
55. Watts CD, Martin JR, Houdek MT, et al. Prior bariatric surgery may decrease the rate of re-operation and revision following total hip arthroplasty. *Bone Joint J*. 2016;98-B(9):1180-4. DOI:10.1302/0301-620X.98B9.37943

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.05.2024



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности диеты у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями при подагре и гиперурикемии

М.А. Громова<sup>✉</sup>, В.В. Цурко, А.В. Стародубова, О.А. Кисляк

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Подагра, как и гиперурикемия, часто связана с серьезными кардиометаболическими и почечными сопутствующими заболеваниями, которые приводят к постоянно повышенным показателям преждевременной смертности в популяции. Традиционные диетические рекомендации, которые даются пациентам с целью предотвращения пуриновой нагрузки, требуют пересмотра. В этой статье целостно рассматриваются соответствующие научные обоснования и имеющиеся данные для предоставления основанных на доказательствах диетических рекомендаций по профилактике и лечению гиперурикемии и подагры, а также их кардиометаболических сопутствующих заболеваний.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, диета, питание

**Для цитирования:** Громова М.А., Цурко В.В., Стародубова А.В., Кисляк О.А. Особенности диеты у пациентов с кардиометаболическими заболеваниями при подагре и гиперурикемии. Терапевтический архив. 2025;97(5):455–462. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203227

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

## Features of diet in patients with cardiometabolic diseases with gout and hyperuricemia: A review

Margarita A. Gromova<sup>✉</sup>, Vladimir V. Tsurko, Antonina V. Starodubova, Oxana A. Kislyak

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia

## Abstract

Gout, like hyperuricemia, is often associated with serious cardiometabolic and renal comorbidities that lead to persistently elevated rates of premature mortality in the population. Traditional dietary recommendations given to patients to prevent purine load require revision. This article holistically reviews the relevant scientific rationale and available evidence to provide evidence-based dietary recommendations for the prevention and treatment of hyperuricemia and gout and its cardiometabolic comorbidities.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, metabolic syndrome, cardiovascular diseases, diet, nutrition

**For citation:** Gromova MA, Tsurko VV, Starodubova AV, Kislyak OA. Features of diet in patients with cardiometabolic diseases with gout and hyperuricemia: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):455–462. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203227

## Введение

Хотя кардинальным признаком подагры является воспалительный артрит, ее основная причина, гиперурикемия (ГУ), считается проявлением метаболического синдрома (МС) [1, 2]. Таким образом, ГУ и подагра связаны с неблагоприятными последствиями МС, а именно кардиометаболическими и почечными заболеваниями [3, 4]. С этой целью традиционный низкобелковый диетический подход, сосредоточенный на предотвращении пуриновой нагрузки, может ухудшить течение сопутствующих заболеваний, приводя к компенсаторному более высокому потреблению углеводов (включая фруктозу) и жиров (включая транс- или насыщенные жиры). Больным с ГУ и подагрой необходимо учитывать, какие продукты питания будут адекватными для ежедневного рациона. Поэтому долгосрочная эффективность низкопуриновой диеты для снижения уровня моче-

вой кислоты (МК) остается неясной из-за ее ограниченной вкусовой привлекательности и комплаентности больных [5].

Попытки создания рекомендаций по питанию при подагре и ГУ в условиях широкого распространения принципов доказательной медицины потребовали новых подходов и формулировок. Чтобы получить общее представление о фактических данных по этому вопросу в имеющихся доказательствах, S. Nielsen и соавт. путем анализа 171 публикации и 17 руководств провели поиск основных принципов изменения пищевых привычек и предложили рекомендации по модификации образа жизни и питанию при ГУ и подагре [6].

В последующем в многочисленных национальных и международных рекомендациях по питанию при подагре и ГУ 2018–2023 гг. использовались основные положения этого анализа. Однако в настоящее время предъявляются жесткие требования к качеству достоверности рекоменда-

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Громова Маргарита Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии Института клинической медицины. E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Цурко Владимир Викторович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии Института клинической медицины

Стародубова Антонина Владимировна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. факультетской терапии Института клинической медицины

Кисляк Оксана Андреевна – д-р мед. наук, почетный проф. каф. факультетской терапии Института клинической медицины

<sup>✉</sup>Margarita A. Gromova. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

Vladimir V. Tsurko. ORCID: 0000-0001-8040-3704

Antonina V. Starodubova. ORCID: 0000-0001-9262-9233

Oxana A. Kislyak. ORCID: 0000-0002-2028-8748

ций, которые, по общему мнению, должны основываться на результатах исследований в системе доказательной медицины, поэтому любые положения рекомендаций, в том числе и по питанию, сегодня должны классифицироваться по современным классам и уровням убедительности рекомендаций и достоверности доказательств, что происходит на регулярной основе с изменением уровней достоверности доказательств и классов рекомендаций согласно результатам проведенных исследований [7–9].

В настоящее время существует две основные системы категоризации рекомендаций согласно дизайну исследований и уровню доказанности: ESC Clinical Practice Guidelines: Policies and Procedures, используемая во всех рекомендациях Европейского общества кардиологов, и Oxford GRADE System, которая часто используется в национальных рекомендациях, в том числе в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества, а также в некоторых национальных рекомендациях по питанию [10–12].

Современные руководства по питанию как при кардиометаболических заболеваниях, так и при подагре сосредоточены на контроле массы тела и соблюдении общей диетической модели, которая делает упор на цельнозерновые продукты, полезные ненасыщенные масла, овощи и фрукты, орехи и бобовые, а также белок (домашняя птица, рыба, яйца и нежирные молочные продукты) при ограничении потребления красного мяса, рафинированных углеводов и насыщенных жиров. Эта структура является повторяющейся темой здоровых диет (рис. 1).

Эти диетические рекомендации могут быть применены пациентами на всех стадиях подагры и должны стать краеугольным камнем консультирования по образу жизни для таких пациентов.

### Основные рекомендации с высоким уровнем доказанности

1. Избыточная масса тела и ожирение могут привести к повышению уровня МК и подагре. При ожирении рекомендуется постепенное снижение массы тела (особенно у мужчин), что может способствовать снижению уровня МК

(Класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств B)

(Класс В, уровень достоверности доказательств 2b, уровень согласия 10)

Почти во всех исследованиях сообщается о положительном влиянии снижения массы тела на достижение целевого уровня МК в сыворотке <360 мкмоль/л и отсутствие приступов подагры. Нормализация массы тела должна проводиться медленно (0,5–1 кг в неделю), так как увеличение кетоновых тел, связанное со строгим голоданием, вызывает ГУ.

Уровень достоверности доказательств этого положения повышен в связи с публикацией результатов североамериканских когортных исследований, продемонстрировавших четкую ассоциацию между ожирением и подагрой [13, 14]. Получены данные о том, что у мужчин с подагрой и ожирением снижение массы тела является ключевым фактором контроля подагры. Показано, что снижение массы тела нормализует уровень МК у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском с бессимптомной ГУ, а также что снижение массы тела позволяет более значимо снизить МК, чем медикаментозная терапия [15].

2. Для пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ характерно наличие кардиометаболических и почечных заболе-



Рис. 1. Доказательная пирамида здорового питания при подагре.

Fig. 1. Evidence-based healthy eating pyramid for gout.

ваний. В связи с этим в дополнение к диетическим мероприятиям и контролю массы тела рекомендуются регулярные физические нагрузки средней интенсивности 150–300 мин в неделю

(Класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств B)

(Класс В, уровень достоверности доказательств 2a, уровень согласия 10)

Уровень достоверности данного положения повышен в связи с появлением большого числа публикаций и результатов эпидемиологических исследований, продемонстрировавших связь подагры с коморбидной сердечно-сосудистой и метаболической патологией [1]. Подагра и ГУ ассоциированы не только с инсулинорезистентностью, МС, патологией почек, но и с повышением смертности, что привело к включению ГУ в перечень независимых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [16]. Снижение массы тела и уровня МК в сочетании с персонализированной по нагрузке физической активностью рекомендуется у пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ в целях снижения сердечно-сосудистого риска [17].

3. Для пациентов с подагрой и ГУ рекомендуется средиземноморская диета и/или диета DASH, которая в сочетании со снижением массы тела у пациентов с избыточной массой тела способна положительно влиять на проявления подагры, уровень МК и сердечно-сосудистый и метаболический риск

(Класс рекомендаций IIa, уровень достоверности доказательств B)

(Класс В, уровень достоверности доказательств 2b, уровень согласия 9,8)

Подходы, которые фокусируются на комплексных здоровых моделях питания для снижения резистентности к инсулину, могут быть предпочтительными для пациентов

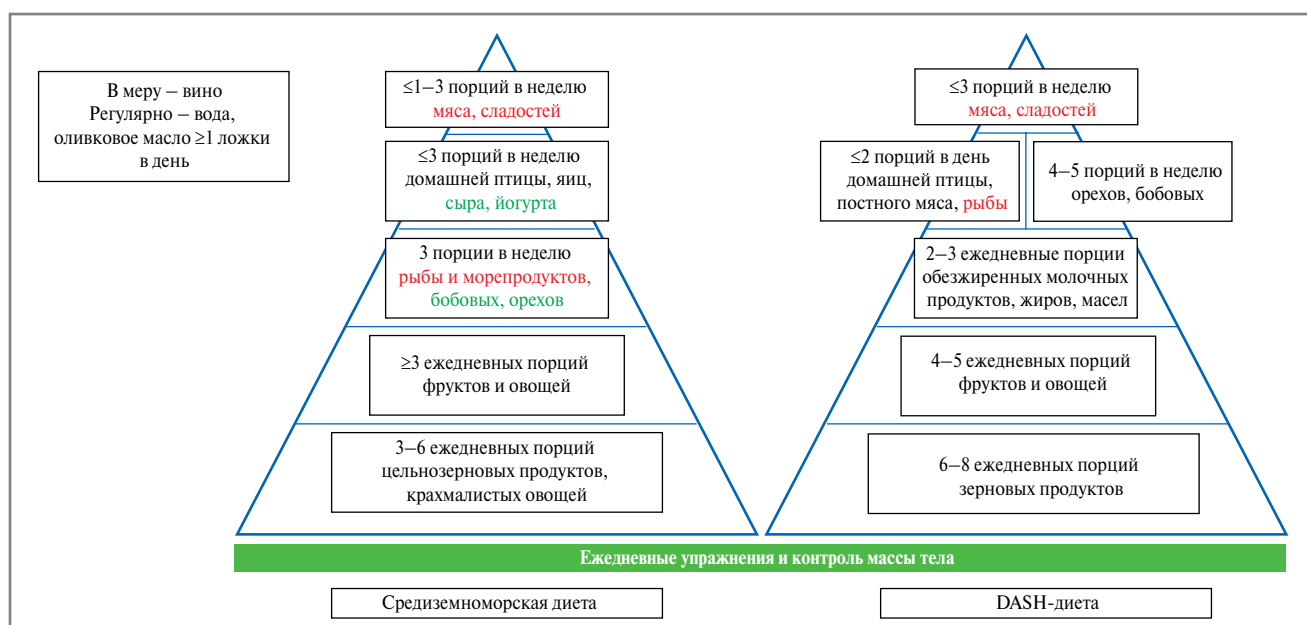


Рис. 2. Сравнение средиземноморской диеты и диеты DASH.

Fig. 2. Comparison of the Mediterranean Diet and the DASH Diet.

с подагрой и ГУ, чтобы одновременно воздействовать как на подагру, так и на кардиометаболические факторы риска. На основе интервенционных и проспективных когортных исследований несколько моделей питания стали «выдающимися подходами для кардиометаболического здоровья», включая средиземноморскую и диету DASH [18, 19]. Эти диеты включают в себя многие аспекты вышеупомянутой пирамиды здорового питания (рис. 2) и одобрены различными ассоциациями [7–10, 20].

Средиземноморская диета состоит из высокого потребления мононенасыщенных жиров (в основном из оливкового масла), растительных белков, цельного зерна и рыбы, сопровождаемого умеренным потреблением алкоголя и низким потреблением красного мяса и сладостей, что напоминает пирамиду здорового питания [18]. Показано, что средиземноморская диета снижает риск сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с обычной постинфарктной диетой при вторичной профилактике. В рандомизированных исследованиях по снижению массы тела с помощью диеты показатели соблюдения средиземноморской диеты оказались высокими, достигая 85% в одном из них, что позволяет предположить, что такая диетическая стратегия может стать более перспективной, чем традиционная диета с низким содержанием пуринов, которая в настоящее время рекомендуется для пациентов с подагрой [21, 22].

Несколько исследований изучало полезные эффекты средиземноморской диеты на уровень МК и подагру. Например, дополнительный анализ исследования PREDIMED показал, что у участников из самого высокого квинтиля приверженности средиземноморской диете выявлены на 23% ниже шансы иметь ГУ по сравнению с участниками из самого низкого квинтиля [23]. Кроме того, во вторичном анализе одного из упомянутых исследований диетической потери массы тела средиземноморская диета с ограничением калорий привела к среднему снижению уровня МК от исходного уровня на 48 мкмоль/л для всех участников и на 126 мкмоль/л среди тех, у кого имелась исходная ГУ (МК  $\geq 420$  мкмоль/л) [22].

Диета DASH, которая делает упор на цельное зерно, фрукты, овощи и обезжиренные молочные продукты с высоким потреблением растительного белка из бобовых и орехов вместо источников животного белка, первоначально разработана и изучена для лечения артериальной гипертензии (АГ) [19, 24]. Показано, что оригинальные диеты DASH и DASH-Sodium (DASH с пониженным потреблением натрия) значительно снижают как систолическое, так и диастолическое артериальное давление, а также общий холестерин (ХС) и ХС липопротеидов низкой плотности [25]. Исследование OmniHeart, в котором сравнивали традиционную диету DASH с модифицированной диетой DASH с частичной заменой углеводов либо на здоровые источники белка, либо на мононенасыщенные жиры, показало, что в дополнение к преимуществам для артериального давления, наблюдаемым при всех трех диетах, богатые белком и ненасыщенными жирами диеты привели к значительно большему увеличению липопротеидов высокой плотности и снижению триглицеридов (ТГ). Диета, богатая белком, также показала значительно большее снижение липопротеидов низкой плотности по сравнению с традиционной диетой DASH [26]. Недавний дополнительный анализ этого исследования, рассматривающий конечные точки МК, показал, что богатая белком диета снизила МК от исходного уровня до конца 6-недельного периода больше, чем богатые углеводами или богатые ненасыщенными жирами диеты: среднее изменение  $-0,12$  мг/дл (95% доверительный интервал – ДИ  $-0,23$ – $-0,02$ ) для богатой белком диеты по сравнению с  $0$  мг/дл для богатых углеводами и ненасыщенными жирами диет. Однако все три диеты значительно снизили МК среди тех, у кого имелась исходная ГУ (сывороточный урат  $\geq 360$  мкмоль/л; все  $p \leq 0,003$ ) без различий между группами [27]. Эти результаты согласуются с представлением о том, что диета с ограничением белка не обязательно может быть лучшим вариантом для пациентов с подагрой.

Поскольку АГ присутствует у 74% пациентов с подагрой (и у 50% людей с ГУ), можно утверждать, что диета DASH уже показана большинству пациентов с подагрой для контроля АГ. Тем не менее дополнительный анализ

исследования DASH-Sodium выявил, что диета DASH привела к снижению уровня МК на 21 мкмоль/л по сравнению с контрольной группой; в анализе подгрупп снижение уровня МК оказалось более выраженным среди лиц с исходной ГУ, со снижением на 45,6 и 77,4 мкмоль/л среди лиц с уровнем МК в сыворотке 360–420 и  $\geq 420$  мкмоль/л соответственно [28, 29]. В большой популяционной когорте взрослых китайцев наивысший квартиль диеты DASH оказался связан с 30% более низкими шансами ГУ в поперечном сечении. Важно, что эта связь оказалась значительно выше среди физически неактивных взрослых (отношение шансов – ОШ 0,56, 95% ДИ 0,50–0,63), чем среди тех, у кого умеренный или высокий уровень физической активности (ОШ 0,86, 95% ДИ 0,78–0,95;  $p$  для взаимодействия 0,008) [24].

Во многих отношениях диета DASH имеет ряд сходств с веганской или вегетарианской диетой, которые также связаны с потерей массы тела и улучшением кардиометаболического здоровья. Соответственно, данные двух нерандомизированных продольных когортных исследований свидетельствуют о том, что вегетарианские диеты также могут снижать риск возникновения подагры, с полностью скорректированными ОШ 0,40 (95% ДИ 0,17–0,97) и 0,61 (95% ДИ 0,41–0,88) для вегетарианцев по сравнению с невегетарианцами [30, 31]. Однако недавний анализ, сравнивающий диету DASH, фруктовую и овощную, и контрольную, показал, что среди лиц с исходной ГУ диета DASH снизила уровень МК в сыворотке крови более надежно, чем контрольная, в то время как эффект снижения уровня МК в сыворотке крови при диете с фруктами и овощами имел лишь пограничное значение [32]. Эти результаты свидетельствуют, что, хотя увеличение потребления фруктов и овощей является ключевой особенностью диеты DASH, существуют дополнительные преимущества, которые можно извлечь из диетической модели в целом, а не из акцента на нескольких группах полезных продуктов.

*4. Красное мясо, мясные субпродукты и колбасные изделия могут повышать уровень МК и увеличивать риск возникновения подагры и ее обострений. Их можно употреблять не чаще 2 раз в неделю и в небольших количествах. Однако употребление богатых пуринами овощей рекомендуется*

**(Класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 2b, уровень согласия 10)**

Причины повышенного риска подагры и ГУ, связанного с мясом, различны. С одной стороны, продемонстрировано влияние перегрузки экзогенных пуринов животного происхождения на увеличение МК. С другой – красное мясо является основным источником насыщенных жиров, которые снижают почечную экскрецию уратов.

Исследования реальной клинической практики с оценкой диеты показали, что более высокое потребление мяса связано с более высоким уровнем МК и повышением риска подагры. Среди мяса только потребление говядины, свинины и баранины оказалось связано с повышенным риском подагры. Употребление этих сортов мяса приводит к увеличению риска подагры: многомерный относительный риск (ОР) 1,41 (95% ДИ 1,07–1,86;  $p=0,02$ ) [33].

Некоторые сырые овощи, такие как шпинат, имеют более высокую концентрацию пуринов, чем сырое мясное филе (70 мг/100 г против 58 мг/100 г). Однако отмечено,

что потребление овощей и бобовых, богатых пуринами, не увеличивает риск ГУ и подагры. Флавоноидные гликозиды, присутствующие в бобовых и овощах, обладают ингибирующим действием на ксантиноксидазу, которая катализирует окисления гипоксантина в ксантин и ксантин в МК, в связи с этим потребление овощей, богатых растительными пуринами, не только не ограничивается, но и рекомендуется [34].

*5. Морепродукты, особенно ракообразные и моллюски, повышают уровень МК и риск подагры, в связи с чем потребление данных продуктов должно быть умеренным. Однако рыбу рекомендуется употреблять на постоянной основе (1–2 раза в неделю) как часть здоровой диеты и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний*

**(Класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 3, уровень согласия 10)**

Известно, что морепродукты по-разному влияют на уровень МК и риск подагры. Так, при употреблении морепродуктов, особенно ракообразных, показатели многомерного ОР практически такие же, как и для красного мяса: ОР 1,51 (95% ДИ 1,17–1,95;  $p=0,02$ ) [33]. В то же время сравнение еженедельных рационов с потреблением мяса и рыбы показало в 3 раза меньшее по сравнению с мясом повышение риска подагры. Оказалось, что повышение уровня МК, связанное с морепродуктами, не возникает при употреблении большинства сортов рыб, особенно богатых омега-3-жирными кислотами – ЖК (например, скумбрии, сардины, атлантической сельди, тунца и др.). Даже небольшие количества рыбы в рационе или редкое ее употребление снижают риск как подагры, так и сердечно-сосудистой патологии.

*6. Алкоголь оказывает дозозависимый эффект на повышение риска развития подагры. Исключению из рациона подлежат пиво и крепкие напитки, что касается красного вина, то оно повышает риск подагры незначительно*

**(Класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 2a, уровень согласия 10)**

При чрезмерном употреблении алкоголь превращается в молочную кислоту, которая уменьшает почечную экскрецию МК, конкурентно ингибируя секрецию МК проксимальными канальцами. Хроническое потребление алкоголя также увеличивает производство пуринов и МК, ускоряя разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника уратов. Более выраженный гиперуриемический эффект пива по сравнению с другими алкогольными напитками объясняется высоким содержанием пурина, преимущественно гуанозина.

Точная частота подагрического артрита, связанного с употреблением алкоголя, неизвестна, но, по оценкам, 1/2 пациентов, страдающих подагрой, употребляют алкоголь в избытке. Несколько исследований показали, что потребление алкоголя как у мужчин, так и у женщин связано с более высоким уровнем МК и подагрой. Риск развития подагры в 2,5 раза выше среди мужчин, которые потребляют 50 г или более алкоголя в день, по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь [35]. Величина ассоциации варьирует в зависимости от количества и типа алкогольного на-

питка. Два и более бокала по 300 мл пива в день дают более высокий риск, чем две и более рюмки по 50 мл 20% ликера в день. Умеренное потребление вина (2 бокала в день), по-видимому, не увеличивает риск подагры. Следовательно, риск развития подагры зависит от типа и количества потребляемых алкогольных напитков, причем самый высокий риск связан с пивом и спиртосодержащими напитками. Кроме того, риск при употреблении алкоголя выше у женщин, чем у мужчин.

Уровень достоверности доказательств этого положения в последние годы повышен. В крупном проспективном наблюдательном исследовании у пациентов без подагры в течение 26 лет продемонстрировано повышение риска подагры при приеме алкоголя более 30 г/сут. Множественный ОР, скорректированный по возрасту ОР 1,3 при употреблении 5–9,9 г алкоголя в сутки, повышался до 3,02 при употреблении 50 г/сут ( $p < 0,0001$ ) [36].

*7. Сладкие безалкогольные напитки, фруктовые соки и богатые фруктозой продукты (фруктовые сахара) могут повышать уровень МК, в связи с чем должны быть исключены из рациона. Свежие фрукты и легкие напитки без фруктозы не повышают риск подагры*

**(Класс рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 3, уровень согласия 9,6)**

Уровень достоверности доказательств этого положения не повысился. Наблюдательные исследования продемонстрировали, что фруктоза значительно повышает уровень МК, в связи с чем должна быть исключена из рациона [37]. В этой связи особо следует ограничить употребление сладких напитков и продуктов с добавлением фруктозы, которые в настоящее время предлагаются в большом количестве. Необходимо ограничить и употребление богатых фруктозой фруктовых соков (апельсиновый) и сладких фруктов (апельсины и сладкие яблоки) [38].

Однако следует отметить, что употребление свежих фруктов признано полезным и рекомендуется, особенно в связи с их представленностью в средиземноморской диете. Не повышают риск подагры и легкие диетические напитки без фруктозы.

*8. Постоянное употребление молока и молочных продуктов с низким содержанием жира способно снижать уровень МК и рекомендуется всем пациентам с подагрой*

**(Класс рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств А)**

**(Класс А, уровень достоверности доказательств 1b, уровень согласия 9,8)**

В отличие от всех других рекомендаций по питанию при подагре и ГУ уровень достоверности доказательств у данного положения максимальный [33, 39]. В нескольких рандомизированных исследованиях продемонстрировано положительное влияние молока на снижение уровня МК и на риск подагры. Употребление 250 мл молока в день снижает риск подагры на 50% у мужчин, а постоянное употребление молока с низким содержанием жира и йогуртов приводит к 10% снижению уровня МК. Причиной этого положительного эффекта является содержание в молоке таких белков, как казеин и лактальбумин. Кроме того, молочные продукты с низким содержанием жира помогают снизить не только уровень МК, но и риск

возникновения подагры. Молоко с низким содержанием жира содержит большое количество оротовой кислоты, которая способствует выведению МК. Добавление в такое молоко гликомакропептида и молочного жира G600 при подагре уменьшает частоту приступов артрита и интенсивность боли в суставах [40]. Пользу больным с ГУ и подагрой приносит и тот факт, что увеличение потребления продуктов с обезжиренным молоком связано с уменьшением риска ишемической болезни сердца, АГ и сахарного диабета (СД).

*9. Снижению уровня МК способствует постоянное употребление кофе, в связи с чем его употребление рекомендуется в сочетании с диетой и медикаментозными препаратами*

**(Класс рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 2b, уровень согласия 9,6)**

Уровень достоверности доказательств данного положения повысился, хотя результаты нескольких метаанализов, опубликованные в последние годы, дают разные результаты. Механизмы влияния кофе на снижение уровня МК не до конца понятны. Обсуждается несколько объяснений этого феномена. Есть точка зрения, что кофеин (1,3,7-триметилксантин) в кофе ингибирует ксантиноксидазу и улучшает экскрецию МК через почки и, как следствие, снижает риск подагры [33, 39]. Однако известно, что и кофе с кофеином, и кофе без кофеина, содержащие хлорогенную кислоту, могут снижать уровень МК, так как данная кислота повышает чувствительность к инсулину [41]. Тем не менее подчеркивается, что употребление кофе не может считаться эффективным способом снижения уровня МК и поэтому рекомендуется только в качестве дополнения к диете и медикаментозной терапии.

*10. Употребление вишни, особенно некоторых ее сортов, приводит к снижению уровня МК вследствие повышения экскреции МК с мочой. Однако неясно, в каких количествах (соки, экстракты, концентраты) достигается этот эффект. Возможно, что употребление вишни в сочетании с аллопуринолом дает дополнительный эффект*

**(Класс рекомендаций Па, уровень достоверности доказательств В)**

**(Класс В, уровень достоверности доказательств 2b, уровень согласия 9,0)**

Среди растительных продуктов с эффектом снижения уровня МК на первое место выходит вишня. Считается, что пользу может принести употребление прежде всего кислых сортов вишни, которые содержат большое количество антоцианина, что в свою очередь приводит к увеличению экскреции МК с мочой. Есть ассоциация между употреблением вишни и снижением риска возникновения обострений подагры, хотя данное положение все еще является дискуссионным и требует подтверждения в рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [42, 43].

### **Рекомендации по питанию пациентов с подагрой и ГУ, не получившие высоких уровней достоверности доказательств**

Прием некоторых витаминов (прежде всего витаминов С, β-каротина – предшественника витамина А, вита-

мина Е) благоприятно воздействует на окислительный стресс и воспаление и снижает уровень МК.

Витамин С, как и МК, реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством анионообменного транспорта и в высоких дозах может конкурентно подавлять реабсорбцию МК в почечных канальцах. Кроме того, витамин С также уменьшает микрососудистую ишемию клубочков и увеличивает дилатацию афферентных артериол, увеличивая скорость клубочковой фильтрации МК. Наконец, витамин С может уменьшать интенсивность воспалительной реакции, связанной с активацией кристаллами моноурата натрия (МУН) NF-κB/NLRP3, которая приводит к гиперпродукции интерлейкина 1β.

Витамин Е считается мембранным стабилизатором, ингибирующим гемолиз, индуцированный кристаллами МУН.

Установлено, что прием даже минимальной дозы (5 мг/сут однократно) предшественника витамина А значимо снижал уровень МК. Интересно, что если содержание МК в крови снижается параллельно увеличению уровня β-каротина, то уровень собственно витамина А (ретинола), напротив, независимо от других факторов прямо коррелирует с концентрацией МК сыворотки и ассоциирован с увеличением риска ГУ. Предполагается, что механизм, определяющий связь между ретинолом и ГУ, заключается в действии ксантиноксидазы, которая участвует как в синтезе МК, так и в окислении ретинола до его более токсичного метаболита – ретиновой кислоты. Механизм, позволяющий объяснить обратную связь между уровнями β-каротина и МК в крови, неизвестен, однако изучение возможности профилактического применения β-каротина у пациентов с ГУ представляется весьма перспективным.

Интенсивность воспаления и выработку МК могут снижать и отдельные метаболиты, производимые кишечной микробиотой при переваривании пищевых волокон. Процесс ферментации клетчатки микробиотой сопровождается высвобождением короткоцепочечных ЖК. После приема пищевых волокон ацетат, короткоцепочечная и наиболее распространенная ЖК, может устранить вызванное кристаллами МУН воспаление путем стимулирования каспазозависимого апоптоза нейтрофилов и синтеза интерлейкина-10. Бутират – ЖК, вырабатываемая в основном путем микробиологической ферментации неперевариваемых волокон, – снижает активность ксантиноксидазы и накопление липидов в печени и поджелудочной железе, препятствуя гиперпродукции МК. Бутират также уменьшает активацию транскрипционного фактора, трансляцию и транскрипцию ИЛ-1β, ингибируя деацетилазы гистонов в мононуклеарных клетках [44].

Персонализированные рекомендации по образу жизни

Учитывая множество диетических схем на выбор, конкретная диета, соблюдаемая человеком, должна сопоставляться с его сопутствующими заболеваниями и личными предпочтениями. Слишком жесткие ограничения в питании уменьшают predisposedность к диете. Важно обсудить индивидуальную диету со всеми пациентами, страдающими подагрой, уделяя особое внимание количеству и составу пищи независимо от необходимости снижения массы тела и желая похудеть. Это требует времени и регулярного консультирования, что может делать в рамках поведенческой терапии врач-диетолог при наличии такой возможности в лечебно-профилактическом учреждении или у пациента.

Таблица 1. Потенциальные персонализированные подходы к ведению больных подагрой и с ГУ, основанные с учетом коморбидности  
Table 1. Potential personalized approaches to the management of gout and hyperuricemia based on comorbidity

| Фенотипы больных            | Диета                                                                                    |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Изолированная подагра       | Средиземноморская диета, или DASH-диета, или питание согласно пирамиде здорового питания |
| Ожирение с АГ               | DASH-диета + ежедневные упражнения, снижение массы тела                                  |
| СД 2-го типа                | Средиземноморская диета + ежедневные упражнения, снижение массы тела                     |
| Дислипидемия                | DASH-диета или средиземноморская диета                                                   |
| Кардиоренальное заболевание | Средиземноморская диета в соответствии со стадией ХБП                                    |

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

Чтобы помочь в персонализации этих рекомендаций по образу жизни, продолжают усилия по выявлению фенотипически различных кластеров или подтипов подагры на основе сопутствующих заболеваний. Например, P. Richette и соавт. провели анализ кластера сопутствующих заболеваний среди когорты французских пациентов с подагрой и определили 5 различных подтипов подагры следующим образом:

- 1) изолированная подагра с небольшим количеством сопутствующих заболеваний;
- 2) ожирение с высокой распространенностью гипертонии;
- 3) СД 2-го типа;
- 4) дислипидемия;
- 5) кардиоренальное заболевание (табл. 1) [45].

Аналогичные анализы проведены среди перспективной когорты подагры в Великобритании и с использованием общенациональных репрезентативных данных NHANES в Соединенных Штатах [46, 47]. Хотя обобщаемость этих кластеров сопутствующих заболеваний еще предстоит выяснить, данные свидетельствуют о том, что для пациентов с подагрой может стать возможным индивидуальное консультирование по образу жизни для определения наиболее подходящих вмешательств для сопутствующих заболеваний и их пищевых предпочтений (см. табл. 1). Например, диета DASH может стать идеальной для пациентов с АГ и реализоваться с ограничением калорий для имеющих избыточную массу тела или страдающих ожирением. Для пациентов с АГ, но предпочитающих больше белка в своем рационе, обогащенная белком диета DASH из исследования OmniHeart [26] может привести к лучшему долгосрочному соблюдению рекомендаций. Для пациентов, которым требуется контроль липидов или гликемии, средиземноморская диета может стать наиболее подходящей на основе динамики липопротеидов высокой плотности, ТГ и маркеров резистентности к инсулину [22].

## Заключение

Следует отметить, что несколько устоявшихся моделей здорового питания, таких как средиземноморская диета и диета DASH, с ограничением калорийности для достижения снижения массы тела или без него, могут снизить уровень МК, хотя размер эффекта меньше, чем у уратснижающего препарата. Кардиометаболические факторы риска, включая индекс массы тела, артериальное давление, профиль ХС, ТГ и резистентность к инсулину, также улучшаются при использовании этих диет (в соответствии с их первоначально доказанной ролью), тогда как такие преимущества, не связанные с подагрой, остаются неясными при использовании препаратов, снижающих уровень МК. Существующие данные свидетельствуют о том, что долгосрочное соблюдение диетического подхода с низким содержанием пуринов для лечения подагры не является полезным и может иметь пагубные кардиометаболические последствия. Необходим сдвиг парадигмы, который рассматривает подагру как часть метаболического синдрома и фокусируется на комплексных моделях питания, а не на отдельных продуктах питания. При приверженности диетическим моделям, которые, как показано, снижают кардиометаболические факторы риска, благоприятные эффекты на конечные точки подагры должны естественным образом последовать для большинства типичных случаев подагры. Хотя диета сама по себе не может заменить необходимость в уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и ГУ, она является мощ-

ным дополнительным инструментом для комплексного снижения кардиометаболической нагрузки и преждевременной смертности в популяции.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ГУ – гиперурикемия  
ДИ – доверительный интервал  
ЖК – жирные кислоты  
МК – мочевая кислота  
МС – метаболический синдром

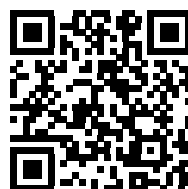
МУН – моноурат натрия  
ОР – относительный риск  
ОШ – отношение шансов  
СД – сахарный диабет  
ТГ – триглицериды  
ХС – холестерин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010;375(9711):318-28. DOI:10.1016/S0140-6736(09)60883-7
- Yokose C, McCormick N, Choi HK. The role of diet in hyperuricemia and gout. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):135-44. DOI:10.1097/BOR.0000000000000779
- Borghil C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update. *Cardiol J*. 2021;28(1):1-14. DOI:10.5603/CJ.a2021.0001
- Громова М.А., Цурко В.В., Мелехина А.С. Рационально-обоснованный подход к питанию у больных подагрой. *Клиницист*. 2019;13(3-4):15-21 [Gromova MA, Tsurko VV, Melekhina AS. Rational approach to nutrition for patients with gout. *The Clinician*. 2019;13(3-4):15-21 (in Russian)]. DOI:10.17650/1818-8338-2019-13-3-4-15-21
- Yokose C, McCormick N, Choi HK. Dietary and Lifestyle-Centered Approach in Gout Care and Prevention. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(7):51. DOI:10.1007/s11926-021-01020-y
- Nielsen SM, Zobbe K, Kristensen LE, Christensen R. Nutritional recommendations for gout: An update from clinical epidemiology. *Autoimmun Rev*. 2018;17(11):1090-6. DOI:10.1016/j.autrev.2018.05.008
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:29-42. DOI:10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Sivera F, Andrés M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:328-35. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203325
- Sautner J, Eichbauer-Sturm G, Gruber J, et al. 2022 update of the Austrian Society of Rheumatology and Rehabilitation nutrition and lifestyle recommendations for patients with gout and hyperuricemia. *Wien Klin Wochenschr*. 2022;134:546-54. DOI:10.1007/s00508-022-02054-7
- Драпкина О.М., Мазуров В.И., Мартынов А.И., и др. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(1):3737 [Drapkina OM, Mazurov VI, Martynov AI, et al. Consensus statement on the management of patients with asymptomatic hyperuricemia in general medical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(1):3737 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3737
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. OCEBM levels of evidence. 2022. Available at: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence>. Accessed: 03.02.2025.
- ESC Clinical Practice Guidelines: Policies and Procedures. Available at: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>. Accessed: 03.02.2025.
- Juraschek SP, Miller ER III, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(1):127-32. DOI:10.1002/acr.21791
- McCormick N, Rai SK, Lu N, et al. Estimation of primary prevention of gout in men through Modification of obesity and

- other key lifestyle factors. *JAMA NetwOpen*. 2020;3(11):e2027421. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.27421
15. Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The serum urate-lowering impact of weight loss among men with a high cardiovascular risk profile: the multiple risk factor intervention trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2391-9. DOI:10.1093/rheumatology/keq256
  16. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2019;16(1):6-31 [Chazova IE, Zhernakova YuV ot imeni ekspertov. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Guidelines. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075082X.2019.1.190179
  17. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. DOI:10.1097/HJH.0000000000003480
  18. Diet Review: Mediterranean Diet. Available at: <https://nutritionsource.hsph.harvard.edu/healthy-weight/diet-reviews/mediterranean-diet/>. Accessed: 03.02.2025.
  19. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Your Guide to Lowering Your Blood Pressure with DASH. Available at: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/new\\_dash.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/new_dash.pdf). Accessed: 03.02.2025.
  20. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt. B):2960-84. DOI:10.1016/j.jacc.2013.11.003
  21. Sotos-Prieto M, Bhupathiraju SN, Mattei J, et al. Association of Changes in Diet Quality with Total and Cause-Specific Mortality. *N Engl J Med*. 2017;377:143-53. DOI:10.1056/nejmoa1613502
  22. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 2008;359:229-41. DOI:10.1056/nejmoa0708681
  23. Guasch-Ferré M, Bulló M, Babio N, et al. Mediterranean diet and risk of hyperuricemia in elderly participants at high cardiovascular risk. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68:1263-70. DOI:10.1093/gerona/glt028
  24. Gao Y, Cui LF, Sun YY, et al. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension diet and hyperuricemia: a cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(4):603-11. DOI:10.1002/acr.24150
  25. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 2001;344:3-10. DOI:10.1056/NEJM200101043440101
  26. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005;294:2455-64. DOI:10.1001/jama.294.19.2455
  27. Belanger MJ, Wee CC, Mukamal KJ, et al. Effects of dietary macronutrients on serum urate: results from the OmniHeart trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(6):1593-9. DOI:10.1093/ajcn/nqaa424
  28. Tang O, Miller ER 3rd, Gelber AC, et al. DASH diet and change in serum uric acid over time. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1413-7. DOI:10.1007/s10067-017-3613-x
  29. Juraschek SP, Gelber AC, Choi HK, et al. Effects of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Sodium Intake on Serum Uric Acid. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:3002-9. DOI:10.1002/art.39813
  30. Tran E, Dale HF, Jensen C, Lied GA. Effects of Plant-Based Diets on Weight Status: A Systematic Review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:3433-48. DOI:10.2147/dms0.s272802
  31. Satija A, Hu FB. Plant-based diets and cardiovascular health. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28:437-41. DOI:10.1016/j.tcm.2018.02.004
  32. Chiu THT, Liu C-H, Chang C-C, et al. Vegetarian diet and risk of gout in two separate prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2020;39:837-44. DOI:10.1016/j.clnu.2019.03.016
  33. Li R, Yu K, Li C. Dietary factors and risk of gout and hyperuricemia: a meta-analysis and systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018;27(6):1344-56. DOI:10.6133/apjcn.201811\_27(6).0022
  34. Zgaga L, Theodoratou E, Kyle J, et al. The association of dietary intake of purine-rich vegetables, sugar-sweetened beverages and dairy with plasma urate, in a cross-sectional study. *PLoS One*. 2012;7(6):e38123. DOI:10.1371/journal.pone.0038123
  35. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-81. DOI:10.1016/s0140-6736(04)16000-5
  36. Neogi T, Chen C, Niu J, et al. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014;127(4):311-8. DOI:10.1016/j.amjmed.2013.12.019
  37. Jamnik J, Rehman S, Blanco Mejia S, et al. Fructose intake And risk of gout and hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2016;6(10):e13191. DOI:10.1136/bmjopen-2016-013191
  38. Ayoub-Charette S, Liu Q, Khan TA, et al. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2019;9(5):e24171. DOI:10.1136/bmjopen-2018-024171
  39. Evans PL, Prior JA, Belcher J, et al. Gender-specific risk factors for gout: a systematic review of cohort studies. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):24. DOI:10.1186/s42358-019-0067-7
  40. Dalbeth N, Ames R, Gamble GD, et al. Effects of skim milk powder enriched with glycomacropeptide and G600 milk fat extract on frequency of gout flares: A proof-of-concept randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):929-34. DOI:10.1136/annrheumdis-2011-200156
  41. Zhang Y, Yang T, Zeng C, et al. Is coffee consumption associated with a lower risk of hyperuricaemia or gout? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(7):e9809 DOI:10.1136/bmjopen-2015-009809corr1
  42. Hillman AR, Uhranowsky K. Acute ingestion of Montmorency tart cherry reduces serum uric acid but has no impact on high sensitivity C-reactive protein or oxidative capacity. *Plant Foods Hum Nutr*. 2021;76(1):83-9. DOI:10.1007/s11130-021-00879-7
  43. Lamb KL, Lynn A, Russell J, Barker ME. Effect of tart cherry juice on risk of gout attacks: protocol for a randomized controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10:e35108. DOI:10.1136/bmjopen-2019-035108
  44. Стародубова А.В., Чазова И.Е., Тутельян В.А., и др. Евразийские клинические рекомендации по питанию при сердечно-сосудистых заболеваниях (2024). *Евразийский кардиологический журнал*. 2024;(4):6-66 [Starodubova AV, Chazova IE, Tutelyan VA, et al. Eurasian clinical practice guidelines for dietary management of cardiovascular diseases (2024). *Eurasian Heart Journal*. 2024;(4):6-66 (in Russian)]. DOI:10.38109/2225-1685-2024-4-6-66
  45. Richette P, Clerson P, Perissin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:142-7. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203779
  46. Bevis M, Blagojevic-Bucknall M, Mallen C, et al. Comorbidity clusters in people with gout: an observational cohort study with linked medical record review. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57:1358-63. DOI:10.1093/rheumatology/key096
  47. Yokose CLL, Chen-Xu M, Zhang Y, Choi HK. Comorbidity Patterns in Gout Using the US General Population – Cluster Analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2016. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(2):A1294. DOI:10.1093/rheumatology/key096

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.02.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ

Д.Н. Андреев<sup>✉1</sup>, А.Р. Хурматуллина<sup>2</sup>, Д.С. Бордин<sup>1,3,4</sup>, И.В. Маев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

## Аннотация

**Цель.** Систематизировать данные о динамике распространенности инфекции *Helicobacter pylori* среди взрослого населения г. Москвы. **Материалы и методы.** В базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE, Google Scholar и Российском индексе научного цитирования проведен поиск исследований, опубликованных с 1 января 1985 по 7 февраля 2025 г. включительно. Публикации отбирали на основе анализа названий и аннотаций статей. Включали рецензируемые публикации на русском и английском языках, содержащие данные о распространенности *H. pylori* среди взрослого населения г. Москвы, исследования с применением валидированных методов диагностики *H. pylori* с использованием серологических, уреазных дыхательных тестов, гистологических и молекулярных методов, а также публикации, содержащие подробную статистическую обработку данных, пригодных для включения в метаанализ.

**Результаты.** В финальный анализ включены 7 исследований с общим числом участников 7581 (обобщенный средний возраст всех лиц – 48,28±13,20 года). Обобщенная распространенность инфекции *H. pylori* у взрослого населения г. Москвы в проанализированном пуле исследований за 18 лет (2006–2024 гг.) составила 66,534% (95% доверительный интервал – ДИ 42,097–86,989), включая 78,661% (95% ДИ 59,400–92,910) при использовании серологических методов диагностики и 48,473% (95% ДИ 32,331–64,781) при применении <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста. При анализе исследований, проведенных до 2015 г., распространенность инфекции *H. pylori* составила 81,294% (95% ДИ 67,202–92,109), в 2015–2020 гг. – 68,028% (95% ДИ 29,383–95,895), а после 2020 г. по настоящее время снизилась до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877). Проведенный метарегрессионный анализ выявил статистически значимое снижение распространенности *H. pylori* в зависимости от года проведенного исследования (коэффициент регрессии для года составил -4,22% в год [95% ДИ -6,27–-2,17,  $p<0,0099$ ]).

**Заключение.** Метаанализ продемонстрировал, что в г. Москве, являющемся крупнейшим мегаполисом России и Европы, отмечается постепенный регресс распространенности инфекции *H. pylori*. Однако инфицированность среди взрослого населения остается относительно высокой, что подчеркивает необходимость продолжения программ своевременной диагностики *H. pylori* и последующей эрадикационной терапии для снижения риска развития ассоциированных заболеваний.

**Ключевые слова:** *Helicobacter pylori*, эпидемиология, распространенность, Москва, динамика, эрадикация

**Для цитирования:** Андреев Д.Н., Хурматуллина А.Р., Бордин Д.С., Маев И.В. Динамика распространенности инфекции *Helicobacter pylori* у взрослого населения Москвы: систематический обзор и метаанализ. Терапевтический архив. 2025;97(5):463–470.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203250

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## Введение

Инфекция *Helicobacter pylori* является ведущим каузативным фактором в развитии целого ряда заболеваний гастродуоденальной зоны, включая хронический гастрит, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, аденокарциному и MALT-лимфому желудка [1–3]. Точная

эпидемиологическая оценка распространенности данного патогена в популяции крайне значима, т.к. инфекция может длительное время протекать бессимптомно, но при этом вызывать прогрессирующие изменения в слизистой оболочке желудка, мультиплицируя риск развития ассоциированных патологий [4, 5].

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: dna-mit8@mail.ru

**Хурматуллина Алсу Расимовна** – стажер-исследователь каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

**Бордин Дмитрий Станиславович** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины», зав. отд. патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова», проф. каф. общей врачебной практики и семейной медицины фак-та дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ»

**Маев Игорь Вениаминович** – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

✉ **Dmitry N. Andreev.** E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

**Alsu R. Khurmatullina.** ORCID: 0009-0000-4358-7823

**Dmitry S. Bordin.** ORCID: 0000-0003-2815-3992

**Igor V. Maev.** ORCID: 0000-0001-6114-564X

## Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adults in Moscow: a systematic review and meta-analysis

Dmitry N. Andreev<sup>✉1</sup>, Alsu R. Khurmatullina<sup>2</sup>, Dmitry S. Bordin<sup>1,3,4</sup>, Igor V. Maev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Tver State Medical University, Tver, Russia

### Abstract

**Aim.** To systematize data on the trends of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the Moscow adult population.

**Materials and methods.** The MEDLINE/PubMed, EMBASE, Google Scholar, and the Russian Science Citation Index were searched for studies published between January 1, 1985, and February 7, 2025, inclusive. Publications were selected based on an analysis of their titles and abstracts. Included were peer-reviewed publications in Russian and English containing data on the prevalence of *H. pylori* among the adult population of Moscow, studies using validated methods for the diagnosis of *H. pylori* based on serological, urease respiratory tests, histological and molecular methods, as well as publications containing detailed statistical processing of data suitable for inclusion in the meta-analysis.

**Results.** The final analysis included seven studies totaling 7,581 subjects (the overall mean age of all subjects was 48.28±13.20 years). The overall prevalence of *H. pylori* infection in the adult population of Moscow in the analyzed pool of studies for 18 years (2006–2024) was 66.534% (95% confidence interval [CI] 42.097–86.989), including 78.661% (95% CI 59.400–92.910) when using serological diagnostic methods and 48.473% (95% CI 32.331–64.781) when using the <sup>13</sup>C-urease respiratory test. Studies conducted before 2015 showed the prevalence of *H. pylori* infection of 81.294% (95% CI 67.202–92.109), 68.028% (95% CI 29.383–95.895) in 2015–2020, and 39.860% (95% CI 33.993–45.877) after 2020. The meta-regression analysis revealed a statistically significant decrease in the prevalence of *H. pylori* depending on the year of the study (regression coefficient for the year -4.22 (95% confidence interval -6.27–2.17;  $p < 0.0099$ ).

**Conclusion.** The meta-analysis showed a gradual regression in the prevalence of *H. pylori* infection in Moscow, the largest metropolis in Russia and Europe. However, infection prevalence in the adult population remains relatively high, supporting the need for continued programs of timely diagnosis of *H. pylori* and subsequent eradication therapy to reduce the risk of associated diseases.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, epidemiology, prevalence, Moscow, trend, eradication

**For citation:** Andreev DN, Khurmatullina AR, Bordin DS, Maev IV. Trends in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among adults in Moscow: a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2025;97(5):463–470.

DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203250

В настоящее время отмечается регресс распространенности инфекции *H. pylori* на глобальном уровне с 58,2% в 1980–1990 гг. до 43,1% в 2011–2022 гг. [6]. Такая тенденция особенно убедительно регистрируется в развитых странах, а также в популяциях, активно имплементирующих стратегию test-and-treat [2, 6]. В России распространенность инфекции *H. pylori* также имеет тенденцию к снижению, наиболее выраженную в Центральном федеральном округе, где по данным недавнего крупного мультицентрового исследования в 2017–2019 гг. отмечается регресс инфицирования взрослого населения в районе 10% [7]. В данном федеральном округе наиболее значимый вклад в эпидемиологическую структуру вносит Москва – крупнейший город России и Европы, в котором переплетаются различные этнические группы, а также проходят активные потоки внутренней и внешней миграции населения, что создает объективные трудности в точной оценке инфекционного фона.

Исследований, анализирующих распространенность инфекции *H. pylori* в г. Москве, немного. В 2010 г. Л.Б. Лазебник и соавт. опубликовали первое крупное исследование с применением <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста (<sup>13</sup>C-УДТ), которое продемонстрировало, что около 60,7% населения города инфицировано *H. pylori* [8]. В свою очередь последние данные, полученные Д.С. Бординым и соавт. (2024 г.), показали, что уровень инфицирования за прошедшее время существенно снизился и составляет около 37,2% [9].

**Цель исследования** – проанализировать динамику распространённости инфекции *H. pylori* в г. Москве.

### Материалы и методы

#### Поиск исследований

Поиск литературы осуществлялся в соответствии с рекомендациями PRISMA 2020. Были исследованы базы

данных MEDLINE/PubMed, EMBASE и Российский индекс научного цитирования на предмет публикаций, вышедших с 1 января 1985 по 7 февраля 2025 г. Отбор статей проводился по их названиям и аннотациям, была использована следующая комбинация ключевых слов: “Spread of [TITLE/ABSTRACT]” ИЛИ “Prevalence [TITLE/ABSTRACT]” “*Helicobacter pylori* [TITLE/ABSTRACT]” И “in Moscow”. Соответствующие термины на русском и английском языках использованы для поиска в базе данных Google Scholar и Российском индексе научного цитирования.

### Критерии отбора исследований

Критериями для проведения метаанализа являлись: соответствующие публикации в рецензируемых периодических изданиях на английском или русском языках; публикации с подробной описательной статистикой, позволяющие включить полученные данные в метаанализ; исследования среди взрослой популяции пациентов с *H. pylori*. Исследования, проведенные на конкретных группах пациентов (заболевания и патологические состояния, которые могут повлиять на объективность и сопоставимость данных), исключены из анализа. В случае дублирования результатов в двух публикациях (из разных или одной и той же электронной базы данных) для окончательного анализа отбирали одну из них. Методологическое качество каждого из включенных исследований оценивали по шкале Ньюкасл-Оттава (Newcastle-Ottawa Scale – NOS).

### Экстракция данных

Два исследователя (Х.А.Р. и А.Д.Н.) независимо друг от друга извлекли данные, используя стандартизированные формы. Анализировали год публикации, страну, город, методологию диагностики *H. pylori*, общий объем



Рис. 1. Диаграмма, детализирующая стратегию отбора исследований.

Fig. 1. Chart detailing the study selection strategy.

выборки пациентов с *H. pylori*. Любые разногласия разрешали путем обсуждения до достижения консенсуса. Программа Rayyan облегчила сбор и анализ информации, став платформой для работы с данными. Каждый автор независимо анализировал аннотации статей, руководствуясь установленными критериями включения и исключения. Включению подлежали клинические, оригинальные и обсервационные исследования. Исключали экспериментальные работы, систематические обзоры, обзорные статьи, публикации на языках, отличных от английского и русского, исследования на животных, работы с менее чем 10 случаями, исследования с недоступными статистиче-

скими данными, а также исследования, изучающие пост-эрадикационные состояния.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием специализированного программного обеспечения MedCalc 23.0.6 (MedCalc Software, Остенде, Бельгия) в Microsoft Windows 11 (Microsoft, Редмонд, Вашингтон, США). Результаты представлены в виде суммарной частоты распространенности *H. pylori* у лиц, проживающих в г. Москве, и 95% доверительного интервала (ДИ). Гетерогенность между различными исследованиями оценивали с помощью Q-теста Кокрейна и теста  $I^2$ . Значительная гетерогенность результатов отмечена при  $p<0,05$  и  $I^2>50$ . Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценивали путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчета корреляционного теста Бегга–Мазумдара и теста Эггера. Для расчета метарегрессионного анализа и построения аналогичной диаграммы использовали Python, версия 3.9.21 (Амстердам, Нидерланды).

Результаты

Поиск исследований

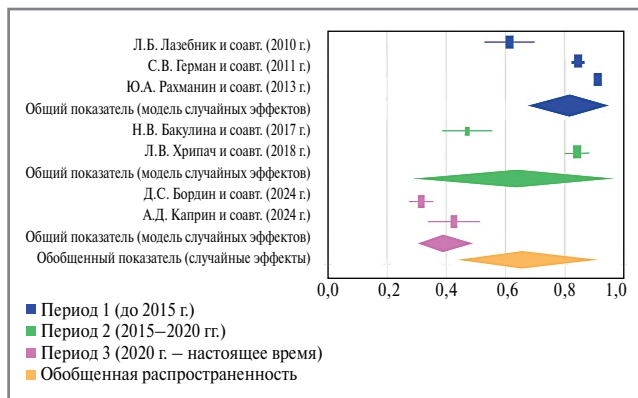
Поиск в электронных базах данных выявил 1542 научные статьи для дальнейшего анализа. Из этого пула 1238 исследований исключены, поскольку они не являлись оригинальными клиническими исследованиями (253 обзора и систематических обзора, 154 клинических наблюдения, 17 экспериментальных исследований, 140 дубликатных исследований, 674 других не релевантных исследований). Оставшиеся 304 исследования проанализированы детально в соответствии с критериями включения, что привело к исключению 297 работ (рис. 1). В итоге оставшиеся 7 оригинальных исследований признаны подходящими и включены в настоящий метаанализ (табл. 1) [8–14].

Характеристика включенных исследований

В финальный анализ включены 7 исследований с участием 7581 человека (средний возраст – 48,28±13,20 года). В 3 исследованиях [8, 9, 12] для диагностики *H. pylori* исполь-

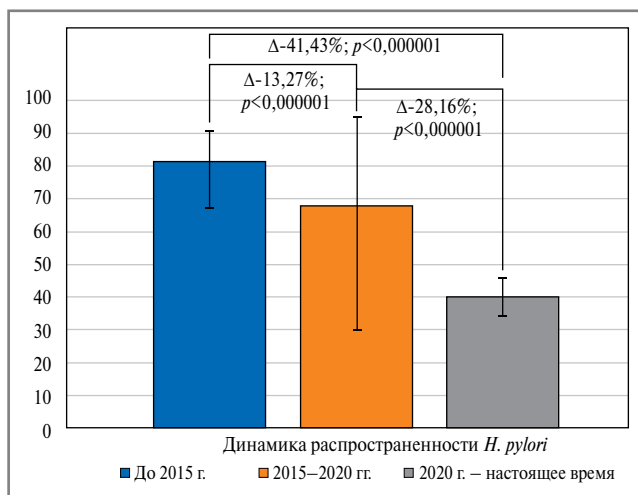
Таблица 1. Характеристика включенных исследований  
Table 1. Characteristics of the included studies

| Исследование, год                     | Метод диагностики <i>H. pylori</i>                                      | Число пациентов с <i>H. pylori</i> | Средний возраст, лет | Год проведения исследования | Оценка статей по шкале Ньюкасл-Оттава |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Л.Б. Лазебник и соавт. (2010 г.) [8]  | <sup>13</sup> C-УДТ                                                     | 300                                | 56,6±15,3            | 2006                        | 5                                     |
| С.В. Герман и соавт. (2011 г.) [10]   | Иммуноферментный метод количественного выявления IgG к <i>H. pylori</i> | 863                                | Нет данных           | 2011                        | 5                                     |
| Ю.А. Рахманин и соавт. (2013 г.) [11] | Иммуноферментный метод количественного выявления IgG к <i>H. pylori</i> | 2414                               | Нет данных           | 2013                        | 4                                     |
| Н.В. Бакулина и соавт. (2017 г.) [12] | <sup>13</sup> C-УДТ                                                     | 127                                | 48±13,5              | 2016–2017                   | 7                                     |
| Л.В. Хрипач и соавт. (2018 г.) [13]   | Иммуноферментный метод количественного выявления IgG к <i>H. pylori</i> | 319                                | 42±14,07             | 2017                        | 5                                     |
| Д.С. Бордин и соавт. (2024 г.) [9]    | <sup>13</sup> C-УДТ                                                     | 3124                               | Нет данных           | 2022                        | 5                                     |
| А.Д. Каприн и соавт. (2024 г.) [14]   | Иммуноферментный метод количественного выявления IgG к <i>H. pylori</i> | 434                                | 48,5±0,6             | 2024                        | 7                                     |



**Рис. 2. Обобщенная распространенность *H. pylori* у взрослого населения г. Москвы.**

**Fig. 2. Overall prevalence of *H. pylori* in the adult population of Moscow.**



**Рис. 3. Обобщенная распространенность *H. pylori* у взрослого населения г. Москвы в трех проанализированных периодах.**

**Fig. 3. Overall prevalence of *H. pylori* in the adult population of Moscow in the three analyzed periods.**

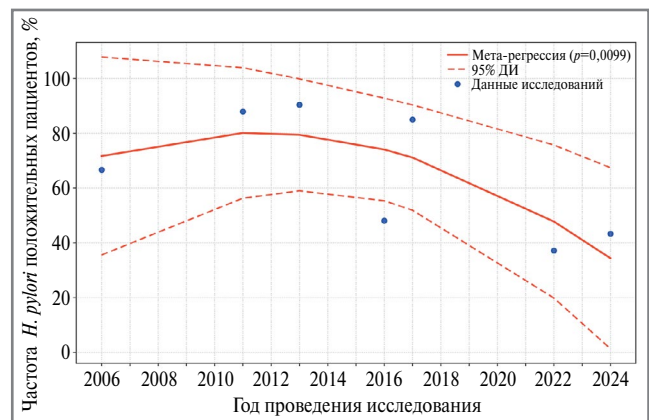
зовали  $^{13}\text{C}$ -УДТ, в 4 – иммуноферментный метод количественного выявления иммуноглобулина (Ig)G [10, 11, 13, 14].

Для последующей оценки динамики инфицирования в хронологическом порядке включенные исследования разделили на 3 периода. Период 1 составили исследования, проведенные до 2015 г. [8, 10, 11], период 2 – исследования, проведенные в 2015–2020 гг. [12, 13], период 3 – исследования, проведенные с 2020 г. по настоящее время [9, 14].

### Распространенность *H. pylori* и ее динамика у взрослого населения г. Москвы

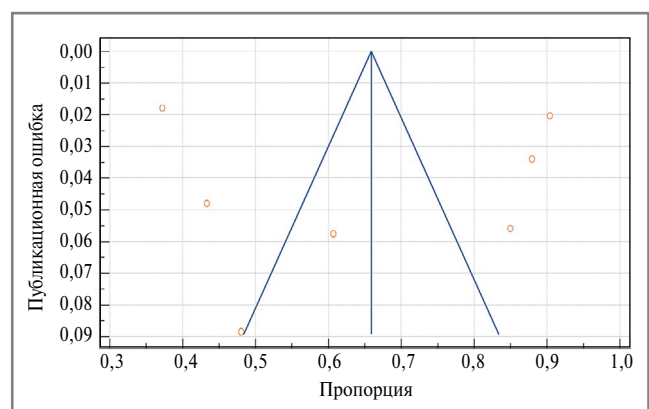
Обобщенная распространенность *H. pylori* у взрослого населения г. Москвы в проанализированном пуле исследований за 18 лет (2006–2024 гг.) составила 66,534% (95% ДИ 42,097–86,989); **рис. 2**. При анализе использовали модель случайных эффектов, т.к. выявлена высокая гетерогенность между группами ( $I^2=99,75\%$ ; 95% ДИ 99,70–99,79).

При анализе исследований, проведенных до 2015 г., распространенность инфекции *H. pylori* составила 81,294% (95% ДИ 67,202–92,109), в 2015–2020 гг. – 68,028% (95% ДИ



**Рис. 4. Метарегрессионный анализ динамики распространенности *H. pylori* среди населения г. Москвы в зависимости от года проведенного исследования.**

**Fig. 4. Meta-regression analysis of the *H. pylori* prevalence trends among the Moscow population by the study year.**



**Рис. 5. Оценка вероятности наличия публикационного смещения.**

**Fig. 5. Assessment of the probability of publication bias.**

29,383–95,895), а после 2020 г. по настоящее время снизилась до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877). Для визуализации результатов нами составлена сравнительная диаграмма, которая отражает обобщенную частоту *H. pylori*-положительных лиц у взрослого населения г. Москвы в 3 проанализированных хронологических периодах (**рис. 3**).

Метарегрессионный анализ показал статистически значимое снижение распространенности *H. pylori* в зависимости от года проведения исследования [коэффициент регрессии для года составил -4,22% в год (95% ДИ -6,27–-2,17,  $p<0,0099$ )]; **рис. 4**.

Вероятность наличия публикационной ошибки (публикационного смещения) оценивали путем построения воронкообразной диаграммы рассеяния и расчетов в соответствии с корреляционным тестом Бегга–Мазумдара и тестом Эггера. Визуальный анализ воронкообразной диаграммы рассеяния (**рис. 5**) не выявил какой-либо существенной асимметрии. Кроме того, результаты теста Бегга–Мазумдара ( $p>0,05$ ) и теста Эггера ( $p>0,05$ ) позволили исключить наличие существенной публикационной ошибки.

### Подгрупповой анализ

Дополнительно нами проведен подгрупповой анализ, где в группу 1 вошли исследования, в которых инфекцию

*H. pylori* диагностировали с использованием серологических маркеров (IgG) [10, 11, 13, 14], а в группу 2 – исследования, в которых применяли  $^{13}\text{C}$ -УДТ [8, 9, 12]. В подгруппе 1 обобщенная частота инфицирования за 18 лет (2006–2024 г.) составила 78,661% (95% ДИ 59,400–92,910), тогда как в подгруппе 2 – 48,473% (95% ДИ 32,331–64,781).

## Обсуждение

*H. pylori* – широко распространенный патоген, играющий важную роль в формировании ряда заболеваний желудочно-кишечной зоны [1, 3, 15]. *H. pylori* распространяется путем передачи бактерии от человека к человеку без участия переносчиков и промежуточных хозяев [15, 16]. В целом предполагаются три основных пути передачи бактерии: орально-оральный, фекально-оральный, ятрогенный (во время проведения эндоскопии, стоматологических вмешательств и пр.) [17, 18]. Исследователями многих стран наглядно показана прямая зависимость степени инфицированности населения *H. pylori* от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, соблюдения санитарно-гигиенических норм, величины годового дохода на душу населения, густонаселенности, а также наличия достаточных бытовых удобств [16, 17]. В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к снижению инфицирования населения, однако в некоторых регионах она до сих пор превышает 60–70% [19].

В нашем систематическом обзоре и метаанализе мы проанализировали динамику распространенности инфекции *H. pylori* в г. Москве – крупнейшем мегаполисе Европы. Мы разделили проанализированный пул из 7 исследований на 3 периода: в периоде 1 (до 2015 г.) распространенность инфекции *H. pylori* составила 81,294% (95% ДИ 67,202–92,109), в периоде 2 (2015–2020 гг.) – 68,028% (95% ДИ 29,383–95,895), в периоде 3 (после 2020 г.) показатель снизился до 39,860% (95% ДИ 33,993–45,877). Анализ с использованием критерия Фишера выявил достоверную разницу между проанализированными периодами ( $p < 0,000001$ ), что дополнительно подтвердил метарегрессионный анализ всего пула работ в хронологическом порядке ( $p < 0,00001$ ). Соответственно, в г. Москве выявляется тренд на снижение распространенности инфекции *H. pylori*, что соответствует общемировой практике. Следует отметить, что аналогичных опубликованных данных о динамике инфицирования *H. pylori* в крупных городах мира практически нет. Так, в частности подобная динамика отмечается в четвертом по населению городе Китая – Чэнду (более 20 млн человек), где в 2009–2010 гг. распространенность инфекции *H. pylori* составила 53,1%, которая в 2019–2021 гг. снизилась до 30,7% [17].

Улучшение эпидемиологической структуры в России в целом и в г. Москве в частности связано, безусловно, с активной позицией профессиональных медицинских сообществ, интеграцией профильных клинических рекомендаций в практику врачей, повышением доступности валидированных методов диагностики инфекции *H. pylori* (в частности,  $^{13}\text{C}$ -УДТ) в городах, а также с совершенствованием количества и качества назначаемой эрадикационной терапии (ЭТ). Необходимо отметить, что по данным фармакоэпидемиологического ретроспективного анализа, в который включены 1398 амбулаторных карт пациентов, проведенного 20 лет назад (2004–2005 гг.), рациональную ЭТ в нашей стране осуществляли в 18% случаев, а основными ошибками при ее выборе стали нерациональная комбинация препаратов (34%), назначение монотерапии

(30%), неадекватное дозирование рационально выбранных средств (4,3%) [20]. С момента внедрения первых клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у взрослых в 2012 г. [21] этот негативный тренд удалось переломить, что отражается на текущей эпидемиологической структуре. Кроме того, важную роль в аналитике и последующем совершенствовании ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* в нашей стране сыграл Европейский регистр ведения инфекции *H. pylori* (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection, протокол «Hp-EuReg») – наблюдательное многоцентровое проспективное исследование, инициированное Европейской группой по изучению *H. pylori* и микробиоты (European *Helicobacter* and Microbiota Study Group – EHMSG) [22, 23]. Анализ данных Hp-EuReg, полученных в г. Москве, выявил положительные изменения в процессе наблюдения с 2013 г.: значительно возросла частота назначения 14-дневных режимов (которые после 2016 г. преобладают), в большинстве случаев тройная терапия усиливается препаратом висмута, а также значительно чаще для оценки эффективности эрадикации стали применять  $^{13}\text{C}$ -УДТ [23]. Позитивным отражением изложенных тезисов является тренд на снижение заболеваемости раком желудка в России, что, безусловно, связывают с регрессом распространенности инфекции *H. pylori* [24, 25]. Вместе с тем перманентное обновление клинических рекомендаций крайне необходимо, в том числе учитывая рост резистентности микроорганизма к классическим антибактериальным препаратам и опосредованному снижению эффективности традиционных схем ЭТ (в частности, тройной терапии с кларитромицином) [26–28]. В основе механизмов формирования резистентности *H. pylori* к антибактериальным препаратам преимущественно лежат точечные мутации в определенных генах, обуславливающие альтерацию механизмов действия препаратов: кларитромицина (V домен 23S рРНК), метронидазола (rdxA, frxA), амоксициллина (pbp1A), тетрациклина (16S рРНК), левофлоксацина (gyrA) [27, 29, 30].

Современные рекомендации, включая консенсус Маастрихт VI (2022 г.), регламентируют дифференцированный подход к выбору схемы ЭТ в зависимости от уровня региональной резистентности микроорганизма, в первую очередь к кларитромицину, и локальных данных об эффективности различных режимов ЭТ [1]. Последние данные (публикации 2024–2025 гг.), полученные в г. Москве и Казани, демонстрируют, что резистентность *H. pylori* к кларитромицину в настоящее время превышает 15% порог, установленный консенсусом Маастрихт VI (2022 г.), что лимитирует применение классической тройной терапии в нашей популяции [31–33]. Это соответствует позиции самых последних клинических рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (2022 г.). Согласно приведенным рекомендациям всем пациентам с положительными результатами тестирования на инфекцию *H. pylori* и показаниями для проведения ЭТ в качестве терапии 1-й линии, обеспечивающей высокий процент эрадикации инфекции, следует назначить по выбору на 14 дней один из следующих режимов: стандартную тройную терапию, усиленную висмута трикалия дицитратом; классическую четырехкомпонентную терапию с висмута трикалия дицитратом; квадротерапию без препаратов висмута, которая включает стандартную тройную терапию [34]. В качестве оптимизации эффективности допускается дополнительное назначение ребамипида [34].

В двух независимых метаанализах, проведенных в популяциях различных стран, показано, что включение ребамипида в состав ЭТ достоверно повышает эффективность лечения (отношение шансов – ОШ 1,74, 95% ДИ 1,19–2,53; ОШ 1,75, 95% ДИ 1,31–2,34) [35, 36]. Последний метаанализ, обобщивший 6 контролируемых работ, проведенных в России, показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения у российского контингента *H. pylori*-инфицированных пациентов (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,27–3,68) [37]. В настоящее время накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы ЭТ в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значимо повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95% [38].

В нашей работе имеется несколько недостатков. Во-первых, в метаанализ включено относительно ограниченное количество исследований, проведенных в существенно различных временных точках (период 18 лет), что обусловлено недостатком эпидемиологических исследований в этом направлении в г. Москве. Это детерминирует высокую гетерогенность при синтезе данных, однако значимое публикационное смещение исключено по результатам теста Бегга–Мазумдара и теста регрессии Эггера. Во-вторых, использованные диагностические методы во включенных исследованиях различаются, включая как  $^{13}\text{C}$ -УДТ [8, 9, 12], так и серологические методики (количественное определение IgG) [10, 11, 13, 14]. Мы приняли решение объединить результаты этих методологий для расчета обобщенного показателя и динамики инфицирования. Однако отдельно был проведен подгрупповой анализ для каждого метода диагностики. В-третьих, в двух работах [12, 14] взрослая популяция г. Москвы представлена медицинскими работниками, однако, на наш взгляд, включение этих работ не могло сильно исказить объективность полученных результатов, учитывая рандомную выборку и отсутствие у них на преддиагностической стадии данных о наличии заболеваний гастродуоденальной зоны. Вместе с тем, несмотря на недостатки, данный метаанализ к текущему моменту представляет собой первую крупную работу, обобщившую результаты эпидемиологических исследований, оценивающих распространенность инфекции *H. pylori* в г. Москве, и впервые продемонстрировавшую тенденцию к снижению данного показателя в хронологическом порядке за 18-летний период (с использованием статистических моделей метаанализа и метарегрессии).

## Заключение

Таким образом, в нашем метаанализе продемонстрировано, что в г. Москве, крупнейшем мегаполисе России и Европы, отмечается постепенный регресс распространенности инфекции *H. pylori*. Однако распространенность среди взрослого населения остается относительно высокой, что подчеркивает необходимость продолжения программ своевременной диагностики инфекции *H. pylori* и последующей ЭТ для снижения риска развития ассоциированных заболеваний.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования.

**Disclosure of interest.** The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.С. Бордин – концепция и дизайн исследования; А.Р. Хурматуллина, Д.Н. Андреев – сбор и обработка материала; А.Р. Хурматуллина, Д.Н. Андреев – статистическая обработка данных; Д.Н. Андреев, А.Р. Хурматуллина, Д.С. Бордин – написание текста; И.В. Маев, Д.С. Бордин – редактирование.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work: D.N. Andreev, I.V. Maev, D.S. Bordin – conception and design of the study; A.R. Khurmatullina, D.N. Andreev – collection and processing of material; A.R. Khurmatullina, D.N. Andreev – statistical data processing; D.N. Andreev, A.R. Khurmatullina, D.S. Bordin – writing the text; I.V. Maev, D.S. Bordin – editing.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Список сокращений

$^{13}\text{C}$ -уреазный дыхательный тест ( $^{13}\text{C}$ -УДТ)

ДИ – доверительный интервал

ОШ – отношение шансов

ЭТ – эрадикационная терапия

Hp-EuReg (European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection) – Европейский регистр ведения инфекции *Helicobacter pylori*  
Ig – иммуноглобулин

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;8:gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
2. Bordin DS, Voynovan IN, Andreev DN, Maev IV. Current *Helicobacter pylori* Diagnostics. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(8):1458. DOI:10.3390/diagnostics11081458
3. Katelaris P, Hunt R, Bazzoli F, et al. *Helicobacter pylori* World Gastroenterology Organization Global Guideline. *J Clin Gastroenterol*. 2023;57(2):111-26. DOI:10.1097/MCG.0000000000001719
4. Cai T, Li Y, Li XM, et al. A population-based study of *Helicobacter pylori*: Does asymptomatic infection mean no gastroscopic lesions? *Postgrad Med J*. 2024;100(1181):179-86. DOI:10.1093/postmj/qgad119
5. Bordin D, Livzan M. History of chronic gastritis: How our perceptions have changed. *World J Gastroenterol*. 2024;30(13):1851-88. DOI:10.3748/wjg.v30.i13.1851
6. Li Y, Choi H, Leung K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(6):553-64. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00070-5
7. Bordin D, Morozov S, Plavnik R, et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in RUSSIA: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI:10.1111/hel.12924
8. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В., Щербakov П.Л., и др. *Helicobacter pylori*: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010;2:3-7 [Lazebnik LB, Vasiliev YuV, Shcherbakov PL, et al. *Helicobacter pylori*: prevalence, diagnosis, treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;2:3-7 (in Russian)].
9. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260-7 [Bordin DS, Kuznetsova ES, Stauver EE, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: a systematic review. *Russian Medical Inquiry = RMZh. Meditsinskoe Obozrenie*. 2024;8(5):260-7 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2024-8-5-3
10. Герман С.В., Зыкова И.Е., Модестова А.В., Ермаков Н.В. Эпидемиологические особенности пилорической хеликобактерной инфекции в Москве. *Гигиена и санитария*. 2011;1:44-8 [German SV, Zyкова IE, Modestova AV, Ermakov NV. Epidemiological features of pyloric *Helicobacter* infection in Moscow. *Hygiene and Sanitation*. 2011;1:44-8 (in Russian)].
11. Рахманин Ю.А., Зыкова И.Е., Федичкина Т.П., и др. Изучение территориального распределения инфицированности *Helicobacter pylori* трудоспособного населения г. Москвы в ходе диспансеризации производственных контингентов. *Гигиена и санитария*. 2013;92(5):79-82 [Rakhmanin YuA, Zyкова IE, Fedichkina TP, et al. The study of spatial distribution of *Helicobacter pylori* infection rate in able-bodied population of Moscow in the course of medical examination of the manufacturing contingents. *Gigiena i sanitaria = Hygiene and Sanitation*. 2013;92(5):79-82 (in Russian)].
12. Бакулина Н.В., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Ильчишина Т.А. Распространенность хеликобактерной инфекции среди врачей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(12):20-4 [Bakulina NV, Simanenkova VI, Bakulin IG, Ilchishina TA. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection among physicians. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(12):20-4 (in Russian)].
13. Хрипач Л.В., Князева Т.Д., Юдин С.М., и др. Сравнительный анализ содержания антител к *H. pylori* и рекомбинантному антигену CAGA в сыворотках выборки трудоспособного населения Москвы. *Гигиена и санитария*. 2018;97(9):785-90 [Khrpach LV, Knjazeva TD, Yudin SM, et al. Comparative analysis of serum antibody responses to *H. pylori* and to recombinant CagA in the cohort of working-age Moscow adults. *Gigiena i sanitaria = Hygiene and Sanitation*. 2018;97(9):785-90 (in Russian)]. DOI:10.18821/0016-9900-2018-97-9-785-790
14. Каприн А.Д., Сергеева Н.С., Пирогов С.С., и др. Частота обнаружения инфекции *Helicobacter pylori* и атрофического гастрита с помощью серологических маркеров «ГастроПанель®» у сотрудников ФГБУ «НИИЦ радиологии» Минздрава России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):57-71 [Kaprin AD, Sergeeva NS, Pirogov SS, et al. Detection Rate of *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis Using Serological Markers "GastroPanel®" Among Employees of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):57-71 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-2-57-71
15. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н., и др. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2012;8:10-9 [Maev IV, Samsonov AA, Andreev DN, et al. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya infektsii *Helicobacter pylori*. *Meditsinskii sovet*. 2012;8:10-9 (in Russian)].
16. Shah SC, Wang AY, Wallace MB, Hwang JH. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance in Individuals at Increased Risk for Gastric Cancer in the United States: Expert Review. *Gastroenterology*. 2025;168(2):405-16.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2024.11.001
17. Kayali S, Manfredi M, Gaiani F, et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Biomed*. 2018;89(8-S):72-6. DOI:10.23750/abm.v89i8-S.7947
18. Elbehry A, Abalkhail A, Anajirih N, et al. *Helicobacter pylori*: Routes of Infection, Antimicrobial Resistance, and Alternative Therapies as a Means to Develop Infection Control. *Diseases*. 2024;12(12):311. DOI:10.3390/diseases12120311
19. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):868-76. DOI:10.1111/apt.14561
20. Стречунский Л.С., Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., и др. Ведение больных язвенной болезнью в амбулаторно-поликлинических условиях: результаты многоцентрового российского фармакоэпидемиологического исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005;6:16-21 [Strachunskii LS, Ivashkin VT, Lapina TL, et al. Vedenie bol'nykh iazvennoi bolezni'u v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviakh: rezul'taty mnogotsentrovogo rossiiskogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2005;6:16-21 (in Russian)].
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2012;22(2):87-9 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, Sheptulin AA. Rekomendatsii Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii po diagnostike i lecheniiu infektsii *Helicobacter pylori* u vzroslykh. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2012;22(2):87-9 (in Russian)].
22. McNicholl AG, O'Morain CA, Megraud F, et al. Protocol of the European Registry on the management of *Helicobacter pylori* infection (Hp-EuReg). *Helicobacter*. 2019;24(5):e12630. DOI:10.1111/hel.12630
23. Бордин Д.С., Войнован И.Н., Эмбутниекс Ю.В., и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg) как инструмент для оценки и улучшения клинической практики в Москве. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):12-8 [Bordin DS, Voynovan IN, Embutnieks YV, et al. European registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg) as a tool to evaluate and improve clinical practice in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2020;92(2):12-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.02.000567
24. Бордин Д.С., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Хатьков И.Е. Современные стратегии профилактики рака желудка. *Терапевтический архив*. 2025;96(12):1115-20 [Bordin DS, Nikolskaya KA, Chebotareva MV, Khatkov IE. Modern strategies for the gastric cancer prevention. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;96(12):1115-20 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.12.203080
25. Хатьков И.Е., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., и др. Российский консенсус по профилактике, диагностике и лечению рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(2):56-68 [Khatkov IE, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, et al. Russian consensus on prevention, diagnosis and treatment of gastric cancer. *Malignant Tumours*. 2023;13(2):56-68 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2023-13-2-4

26. Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *H. pylori* eradication therapies. *Helicobacter*. 2017;22(4). DOI:10.1111/hel.12392
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori*: от клинического значения до молекулярных механизмов. *Лечащий врач*. 2014;(2):34-9 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Antibiotikorezistentnost' *Helicobacter pylori*: ot klinicheskogo znachenii do molekuliarnykh mekhanizmov. *Lechashchii vrach*. 2014;(2):34-9 (in Russian)].
28. Bujanda L, Nyssen OP, Ramos J, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* Treatments According to Antibiotic Resistance. *Am J Gastroenterol*. 2024;119(4):646-54. DOI:10.14309/ajg.0000000000002600
29. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5-9 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Factors of micro and macroorganism that affect the effectiveness of anti-*Helicobacter* therapy. *Consilium Medicum*. 2013;(8):5-9 (in Russian)].
30. Маев И.В., Андреев Д.Н. Молекулярно-генетические предикторы резистентности к антихеликобактерной терапии. *Терапевтический архив*. 2017;89(8):5-12 [Maev IV, Andreev DN. Molecular genetic predictors of resistance to anti-*Helicobacter pylori* therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2017;89(8):5-12 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh20178985-12
31. Bodunova N, Tsapkova L, Polyakova V, et al. Genetic Markers of *Helicobacter pylori* Resistance to Clarithromycin and Levofloxacin in Moscow, Russia. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(7):6665-64. DOI:10.3390/cimb46070397
32. Куприянова Е.А., Абдулхаков С.Р., Исмагилова Р.К., и др. Распространенность мутаций, определяющих формирование резистентности *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам, в городе Казани. *Терапевтический архив*. 2024;96(8):739-43 [Kupriyanova EA, Abdulkhakov SR, Ismagilova RK, et al. The prevalence of mutations underlying development of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Kazan. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(8):739-43 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.08.202813
33. Маев И.В., Андреев Д.Н., Фоменко А.К., и др. Динамика антибиотикорезистентности инфекции *Helicobacter pylori* в Москве. *Терапевтический архив*. 2025;97(2):163-6 [Maev IV, Andreev DN, Fomenko AK, et al. Trends of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Moscow. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2025;97(2):163-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2025.02.203193
34. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;32(6):72-93 [Ivashkin VT, Lapina TL, Maev IV, et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;32(6):72-93 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
35. Nishizawa T, Nishizawa Y, Yahagi N, et al. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl. 4):20-4. DOI:10.1111/jgh.12769
36. Andreev DN, Maev IV, Dicheva DT. Efficiency of the Inclusion of Rebamipide in the Eradication Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI:10.3390/jcm8091498
37. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333-3 [Andreev DN, Maev IV, Bordin DS, et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333-3 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201863
38. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(3):7-23 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. *H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(3):7-23 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.03.2025



OMNIDOCTOR.RU

# Особенности терапии пациентки с рецидивирующим полихондритом. Клиническое наблюдение

Е.В. Резник<sup>✉1,2</sup>, Ю.Ю. Голубев<sup>1</sup>, Н.В. Юртаева<sup>3</sup>, Г.Ю. Ищенко<sup>4</sup>, А.П. Баранов<sup>1,5</sup>, Т.А. Богачева<sup>5</sup>, М.С. Куваева<sup>5</sup>, В.Н. Ларина<sup>5</sup>, А.А. Баракат<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Пироговский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №31 им. акад. Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГКУ «Центральная поликлиника» ФСБ России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия, митрополита Московского» Московской патриархии Русской православной церкви, Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

## Аннотация

Рецидивирующий полихондрит – это системное заболевание, характеризующееся воспалением хрящевых и протеогликан-богатых тканей, приводящим к прогрессирующей деформации и нарушению функции задействованных структур. Ушной и носовой хондрит и/или полиартрит представляют собой наиболее распространенные клинические формы заболевания (до 80%), но потенциально могут быть задействованы все виды хряща. Из-за полиморфного характера заболевания, неспецифических симптомов диагноз рецидивирующего полихондрита часто остается неясным. В этой статье мы предлагаем клиническое наблюдение данного заболевания.

**Ключевые слова:** рецидивирующий полихондрит, ушной хондрит, аутоиммунное заболевание, хрящ

**Для цитирования:** Резник Е.В., Голубев Ю.Ю., Юртаева Н.В., Ищенко Г.Ю., Баранов А.П., Богачева Т.А., Куваева М.С., Ларина В.Н., Баракат А.А. Особенности терапии пациентки с рецидивирующим полихондритом. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2025;97(5):471–474. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203212

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## CASE REPORT

## Treatment of a patient with relapsing polychondritis: Case report

Elena V. Reznik<sup>✉1,2</sup>, Yuri Yu. Golubev<sup>1</sup>, Natalia V. Yurtayeva<sup>3</sup>, Galina Yu. Ishchenko<sup>4</sup>, Anatoly P. Baranov<sup>1,5</sup>, Tatiana L. Bogacheva<sup>5</sup>, Marina S. Kuvaeva<sup>5</sup>, Valentina N. Larina<sup>5</sup>, Ahmad A. Barakat<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Savelieva City Clinical Hospital №31, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Polyclinic, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>St. Alexy Metropolitan of Moscow Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## Abstract

Relapsing polychondritis is a systemic disease characterized by inflammation of cartilage and proteoglycan-rich tissues leading to progressive deformity and dysfunction of the involved structures. Ear and nasal chondritis and/or polyarthritides are the most common clinical forms of the disease (80%), but all types of cartilage can potentially be involved. Due to the polymorphic nature of the disease, the diagnosis of relapsing polychondritis often remains unclear due to non-specific symptoms. In this article, we offer a clinical observation of this disease.

**Keywords:** relapsing polychondritis, ear chondritis, autoimmune disease, cartilage

**For citation:** Reznik EV, Golubev YuYu, Yurtayeva NV, Ishchenko GYu, Baranov AP, Bogacheva TL, Kuvaeva MS, Larina VN, Barakat AA. Treatment of a patient with relapsing polychondritis: Case report. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):471–474. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203212

## Информация об авторах / Information about the authors

**✉Резник Елена Владимировна** – д-р мед. наук, доц., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), врач-кардиолог, терапевт ГБУЗ «ГКБ №31 им. акад. Г.М. Савельевой». E-mail: elenaresnik@gmail.com

**Голубев Юрий Юрьевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет)

**Юртаева Наталья Валерьевна** – врач функциональной диагностики ФГКУ ЦП

**Ищенко Галина Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-терапевт АНО ЦКБ Святителя Алексия

**Баранов Анатолий Петрович** – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Пироговский Университет), врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова»

**✉Elena V. Reznik.** E-mail: elenaresnik@gmail.com; ORCID: 0000-0001-7479-418X

**Yuri Yu. Golubev.** ORCID: 0000-0003-0971-3616

**Natalia V. Yurtayeva**

**Galina Yu. Ishchenko**

**Anatoly P. Baranov.** ORCID: 0000-0002-3981-0073

## Введение

Рецидивирующий полихондрит (РП) – редкое аутоиммунное заболевание с повторяющимися эпизодами воспаления хрящей ушной раковины, носа или внутренних органов (например, трахеи) [1]. Этиология РП неизвестна. Считается, что заболевание развивается у генетически предрасположенного человека при воздействии триггерного фактора. Им может стать инфекция, химическое вещество, токсическое воздействие или травма. Возможно образование антигенов после травмы или нарушений в иммунной системе [2]. Обнаружена корреляция между антигеном HLA-DR4 и РП [3]. Распространенность составляет 4,5 случая на 1 млн населения. Возраст дебюта – от 40 до 50 лет, хотя РП может развиваться в любом возрасте. Распространенность заболевания не зависит ни от пола, ни от расовой принадлежности. Более 30% случаев связано с существующими аутоиммунными нарушениями (наиболее распространенным является сочетание с ревматоидным артритом) [4]. Патофизиология РП в первую очередь включает в себя поражение хрящевых структур. Аутоиммунные механизмы действуют на протеогликаны хряща. Циркулирующие и тканевые антитела воздействуют на коллаген II, IX и XI типов. Воспаление хряща вызывает нарушения гуморального и клеточного иммунитета [5]. Клетки CD4+ выделяют цитокины, такие как интерлейкин-8, макрофаговый воспалительный белок 1 $\beta$  и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, которые приводят к увеличению пула моноцитов и макрофагов [6]. Макрофаги выделяют протеолитические ферменты, металлопротеиназу-3, катепсин L и K, что вызывает разрушение хряща [7]. В дебюте заболевания происходит только миграция воспалительных клеток, позже происходят апоптоз хондроцитов, очаговая кальцификация и фиброз хряща. Генетические исследования выявляют HLA-DR4 в качестве основного аллеля риска РП [8], в то же время не обнаружена корреляция между тяжестью заболевания, вовлечением органов и генами HLA-DR6, нет никаких доказательств семейного наследования [9].

## Клинический случай

Женщина, 82 года, жалуется на повышенную утомляемость, периодическое повышение температуры тела, покраснение ушных раковин, боль в суставах. Из анамнеза известно, что в течение 2 лет отмечает рецидивирующие боли в суставах, лихорадку до 39°C, покраснение лица, ушных раковин. Наблюдается у ревматолога с диагнозом РП. В настоящее время получает поддерживающую терапию в виде метилпреднизолона 12 мг/сут. Сохраняются эпизоды обострения до 4 раз в год.

При поступлении: состояние удовлетворительное, нормального питания, температура тела 37,9°C. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Гиперемия кожи лица (рис. 1). Обе ушные раковины фиолетово-эритематозные, отечные (рис. 2). При осмотре суставов:



**Рис. 1.** Внешний вид изменений кожи лица у пациентки 82 лет с рецидивирующим полихондритом в стадии обострения.

**Fig. 1.** The appearance of facial skin changes in an 82-year-old patient with exacerbated relapsing polychondritis.

цвет кожи не изменен, болезненности и отечности нет, объем пассивных и активных движений – в пределах нормы. При пальпации грудной клетки – голосовое дрожание в норме, перкуторный звук легочный, при аускультации легких – дыхание везикулярное, побочных дыхательных шумов нет. Частота дыхательных движений – 19 в минуту. Сатурация – 98%. Со стороны сердечно-сосудистой системы: границы сердца не изменены, левая граница – на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии, правая – по правому краю грудины, верхняя на уровне III ребра. Тоны сердца приглушены, не изменены, ритмичные, дополнительных тонов и шумов нет. Частота сердечных сокращений – 82 уд/мин. Артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги, селезенка при перкуссии не увеличена, не пальпируется. Область почек визуально не изменена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. В клиническом анализе крови обнаруживают увеличение скорости оседания эритроцитов до 32 мм/ч, лейкоцитоз  $11,43 \times 10^9/\text{л}$ , С-реактивный белок – 20 мг/л. В биохимическом анализе крови и общем анализе мочи патологии не выявлено. Инструментальные исследования: рентгенография органов грудной клетки, рентгенография кистей и дистальных отделов стоп, ультразвуковое исследование брюшной полости, электрокардиограмма – без существенных изменений.

## Информация об авторах / Information about the authors

**Богачева Татьяна Леонидовна** – зам. глав. врача по терапевтической помощи, врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова»

**Куваева Марина Сергеевна** – зав. терапевтическим отделением, врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова»

**Ларина Валентина Николаевна** – врач-терапевт ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова»

**Баракат Ахмад Алиевич** – врач-ревматолог ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова»

**Tatiana L. Bogacheva.** ORCID: 0000-0002-3529-2758

**Marina S. Kuvaeva**

**Valentina N. Larina**

**Ahmad A. Barakat**



**Рис. 2. Внешний вид ушных раковин у пациентки в стадии обострения.** Отечность, увеличение в размере и фиолетово-эритематозный цвет левой ушной раковины.

**Fig. 2. The appearance of the auricles in the patient with exacerbated relapsing polychondritis.** Swelling, enlargement, and purple erythematous color of the left auricle.

Больная проконсультирована оториноларингологом. Выставлен диагноз: хондрит обеих ушных раковин и носа.

Назначена «пульс-терапия» преднизолоном 240 мг/сут №3 с последующим переводом на пероральный прием метилпреднизолона 20 мг/сут. На фоне терапии температура тела нормализовалась, регрессировала гиперемия лица (рис. 3, а), исчезли боль и отечность ушных раковин, цвет нормализовался (рис. 3, б), скорость оседания эритроцитов снизилась до 15 мм/ч, С-реактивный белок – до 5 мг/л.

Пациентка выписана с хорошим положительным клиническим результатом на амбулаторное лечение с рекомендацией продолжить прием метилпреднизолона 12 мг/сут.

### Обсуждение

У больной клиническая картина заболевания проявляется в виде лихорадки, хондрита ушных раковин. В настоящее время при постановке диагноза РП применяют критерии McAdam, основывающиеся на клинических симптомах болезни: двусторонний воспалительный процесс в области ушных раковин, наличие неэрозивного серонегативного артрита, воспаление в области носовой перегородки, поражение глаз (конъюнктивит, кератит, склерит, увеит), воспаление хрящевых структур трахеи, гортани и бронхов, вестибулярные нарушения и/или повреждения улитки, проявляющиеся нейросенсорной тугоухостью, шумом в ушах, головокружениями [10]. Из особенностей в начале заболевания отмечают волнообразное течение с периодами обострения и ремиссии, которое переходит в прогрессирующее течение с развитием необратимых изменений. Для прекращения обострения и прогрессирования назначение глюкокортикостероидов позволяет добиться хорошего эффекта. Реже используются иммуносупрессивные препараты, преимущественно метотрексат. Появляются сообщения о применении генно-инженерных биологических препаратов [11],



**Рис. 3. Внешний вид кожи лица и ушных раковин у пациентки в стадии ремиссии:** а – кожный покров лица после лечения; б – внешний вид левой ушной раковины после лечения.

**Fig. 3. The appearance of the skin of the face and auricles in the patient in remission:** а – the skin of the face after treatment; б – the appearance of the left auricle after treatment.

однако сравнения методов лечения не опубликованы. Возможно, из-за редкой патологии.

В клинической картине данного заболевания выделяют следующие синдромы:

1. Вестибулярный синдром (84%) характеризуется болью, отеком, уплотнением, изменением цвета наружного уха. При поражении глубоких отделов уха появляются вестибулярные расстройства, сопровождающиеся головокружениями, тошнотой и рвотой.
2. Синдром хондрита носа (64%) проявляется ринореей, кровотечением, распиранием в области переносицы. При прогрессировании может привести к деформации.
3. Артралгический синдром (71%) – боль в крупных и мелких суставах, ребрах, груди, без эрозий и деформаций. Иногда сопровождается болями в мышцах.
4. Глазной синдром (50%) – отек конъюнктивы, мягких тканей глазницы, проптоз (смещение глаза вперед и вниз).
5. Синдром поражения сердечно-сосудистой системы (71%) – различные повреждения аорты, аортального клапана, реже – митрального клапана, нарушения ритма и структур сердца.
6. Синдром поражения дыхательной системы (частота неизвестна) проявляется вовлечением гортани, трахеи. При поражении бронхов картина сопоставима с клиникой бронхиальной астмы. В финале развиваются контрактуры и расщепление хрящей трахеи, бронхов.
7. Синдром поражения почек (частота неизвестна) – может приводить к развитию хронической болезни почек.
8. Гастроэнтероколитический синдром (частота неизвестна) – поражение хрящевой ткани глотки приводит к нарушению продвижения пищевого комка.
9. Синдром поражения нервной системы (частота неизвестна) – отмечаются головная боль, судороги, энцефалопатия, снижение тонуса мышц и атаксия.

Прогноз заболевания зависит от поражения внутренних органов. Плохим прогностическим признаком являются дебют в молодом возрасте, васкулит, деформация носа, поражение трахеи, внутренних органов [12]. Исследование, проведенное в клинике Мэйо, показало, что в группе из 112 пациентов 5-летняя выживаемость составила 74%, 10-летняя – 55% [13]. Основными причинами смерти стали инфекционные заболевания и системный васкулит. От поражения дыхательных путей и сердца умерли 15% больных [14]. По другим данным: поражения респираторного тракта приводят к летальности в 56% случаев, поражению сердечно-сосудистой системы с развитием аортита, васкулита, тромбоза, порока сердца или инфаркта миокарда – в 24% [9]. Хороший эффект от лечения кортикостероидами подтверждает данный диагноз. Отсутствие поражения внутренних органов и деформаций хрящей ушных раковин, носа, бронхов объясняется поздним дебютом заболевания.

### Заключение

РП относится к редкой патологии (всего описано около 800 случаев в мире), приведенный клинический случай и научные данные будут полезны врачам различных специальностей.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациентка подписала форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### Список сокращений

РП – рецидивирующий полихондрит

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Peebo BB, Peebo M, Frennesson C. Relapsing polychondritis: A rare disease with varying symptoms. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:472-75. DOI:10.1111/j.1600-0420.2004.00276.x
2. Kent PD, Michet CJ, Luthra HS. Relapsing polychondritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:56-61. DOI:10.1097/00002281-200401000-00011
3. Hazra N, Dregan A, Charlton J, et al. Incidence and mortality of relapsing polychondritis in the UK: A population-based cohort study. *Rheumatology*. 2015;54:2181-7. DOI:10.1093/rheumatology/kev240
4. Sharma A, Law AD, Bamberg P, et al. Relapsing polychondritis: Clinical presentations, disease activity and outcomes. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:198-203. DOI:10.1186/s13023-014-0198-1
5. Belot A, Duquesne A, Job-Deslandre C, et al. Pediatric-onset relapsing polychondritis: Case series and systematic review. *J Pediatr*. 2010;156:484-9. DOI:10.1016/j.jpeds.2009.09.045
6. Buckner JH, Van Landeghen M, Kwok WW, Tsarknaris L. Identification of type II collagen peptide 261-273-specific T cell clones in a patient with relapsing polychondritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:238-44. DOI:10.1002/1529-0131(200201)46:1<238::AID-ART10030>3.0.CO;2-M
7. Ouchi N, Uzuki M, Kamataki A, et al. Cartilage destruction is partly induced by the internal proteolytic enzymes and apoptotic phenomenon of chondrocytes in relapsing polychondritis. *J Rheumatol*. 2011;38:730-7. DOI:10.3899/jrheum.101044
8. Ellis RJ, Mbizvo GK, Jacob A, et al. Relapsing polychondritis complicated by cognitive dysfunction: Two distinct clinical phenotypes? *Int J Neurosci*. 2016;24:1-11. DOI:10.3109/00207454.2016.1151880
9. Barzegar C, Vrtovnik F, Devars JF, et al. Vasculitis with mesangial IgA deposits complicating relapsing polychondritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:89-91.
10. Джураева Э.Р., Ганиева Н.А. Современные подходы к лечению рецидивирующего полихондрита. Вопросы организации и информатизации здравоохранения. Материалы III Евразийского конгресса ревматологов, г. Минск, Республика Беларусь, 26–27 мая 2016 г. 2016; с. 116-7 [Dzhuraeva ER, Ganieva NA. Sovremennye podkhody k lecheniiu retsidiviruiushchego polikhondrita. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniia. Materialy III Evraziiskogo kongressa revmatologov, g. Minsk, Respublika Belarus', 26–27 maia 2016 g. 2016; p. 116-7 (in Russian)].
11. Шилкина Н.П., Масина И.В., Осипова С.Ю., Клоков А.В. Рецидивирующий полихондрит в практике ревматолога. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):253-6 [Shilkina NP, Masina IV, Osipova SYu, Klovov AV. Relapsing polychondritis in rheumatology practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):253-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2018-253-256
12. Lee JE, Lee EK. A case of membranous nephropathy associated with relapsing polychondritis. *Kidney Res Clin Pract*. 2012;31:253-6. DOI:10.1016/j.krcp.2012.10.004
13. Kingdon J, Roscamp J, Sangle S, D'Cruz D. Relapsing polychondritis: a clinical review for rheumatologists. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(9):1525-32. DOI:10.1093/rheumatology/kex406
14. Borgia F, Giuffrida R, Guarneri F, Cannavò SP. Relapsing Polychondritis: An Updated Review. *Biomedicine*. 2018;6(3):84. DOI:10.3390/biomedicine6030084

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.07.2023



OMNIDOCTOR.RU

# Академик АМН СССР Е.М. Тареев: значение научного наследия для развития отечественной внутренней медицины (к 130-летию со дня рождения)

С.В. Моисеев, Л.В. Лысенко (Козловская), С.В. Гуляев<sup>✉</sup>, С.Ю. Милованова, Л.Ю. Милованова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

Статья посвящена памяти выдающегося российского интерниста и ученого, академика РАМН Е.М. Тареева, оказавшего огромное влияние на развитие отечественной медицины. Представлены жизненный и профессиональный путь ученого, его наиболее значимые научные достижения в различных областях клиники внутренних болезней, отмеченные высокими государственными наградами и престижными отечественными премиями. Изложены основные принципы научной школы Е.М. Тареева, в том числе его высказывания о важности сохранения на современном этапе широкого общетерапевтического подхода к решению сложных интегральных задач здравоохранения.

**Ключевые слова:** Евгений Михайлович Тареев, научная школа Е.М. Тареева, научное наследие

**Для цитирования:** Моисеев С.В., Лысенко (Козловская) Л.В., Гуляев С.В., Милованова С.Ю., Милованова Л.Ю. Академик АМН СССР Е.М. Тареев: значение научного наследия для развития отечественной внутренней медицины (к 130-летию со дня рождения). Терапевтический архив. 2025;97(5):475–480. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203217

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

## HISTORY OF MEDICINE

# E.M. Tareev: the importance of scientific heritage for the development of Russian internal medicine (on the 130th anniversary of his birth)

Sergey V. Moiseev, Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya), Sergei V. Guliaev<sup>✉</sup>, Svetlana Yu. Milovanova, Ludmila Yu. Milovanova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

The article is dedicated to the memory of the outstanding Russian internist and scientist, academician of the Russian Academy of Medical Sciences – E.M. Tareev, who had a huge influence on the development of Russian medicine. The life and professional path of the scientist, his most significant scientific achievements in various areas of internal pathology, marked by high state awards and prestigious national prizes, are presented. The basic principles of the scientific school of E.M. Tareev are also presented, including his statements on the importance of maintaining at the present stage a broad general therapeutic approach to solving complex integrated tasks of health care.

**Keywords:** Evgeniy Mikhaylovich Tareev, scientific school of E.M. Tareev, scientific heritage

**For citation:** Moiseev SV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, Guliaev SV, Milovanova SYu, Milovanova LYu. E.M. Tareev: the importance of scientific heritage for the development of Russian internal medicine (on the 130th anniversary of his birth). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(5):475–480. DOI: 10.26442/00403660.2025.05.203217

## Введение

Академик АМН СССР Евгений Михайлович Тареев (рис. 1) – один из наиболее известных и авторитетных отечественных ученых-интернистов, научные интересы кото-

рого простирались на все разделы внутренней медицины. В нашей стране по праву можно считать основополагающим его вклад в нефрологию, ревматологию, гепатологию, а также в развитие учения о периодической болезни (ПБ) и

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Гуляев Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии. E-mail: guldoc@mail.ru

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3

Лысенко (Козловская) Лидия Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, засл. проф.

Милованова Светлана Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

Милованова Людмила Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии

<sup>✉</sup>Sergei V. Guliaev. E-mail: guldoc@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6138-4333

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Lidia V. Lysenko (Kozlovskaya). ORCID: 0000-0002-1166-7308

Svetlana Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-2687-6161

Ludmila Yu. Milovanova. ORCID: 0000-0002-5599-0350

амилоидозе. По мнению современников, Е.М. Тареев «был одним из последних могикан – великих терапевтов, охватывающих своей эрудицией все сферы необозримой клиники внутренних болезней» [1].

Широта клинических взглядов и высокая продуктивность научной деятельности Е.М. Тареева ставят его в один ряд с таким гигантом медицинской мысли, как У. Ослер, научные труды которого оказали сильное влияние на формирование клинического мировоззрения Е.М. Тареева [2]. Это влияние прослеживается и в общности педагогических подходов к процессу воспитания врача. Так, словам У. Ослера «изучение медицины без книг подобно плаванью в открытом море без карты, а изучение медицины лишь по книгам означает вообще не выходить в море» [3] созвучна «заповедь» Е.М. Тареева: «есть только один путь формирования врача: больной – книга, книга – больной».

Будучи незаурядной творческой личностью с яркой харизмой, Е.М. Тареев смог собрать вокруг себя талантливых учеников-последователей и создать крупнейшую в стране терапевтическую школу, многие представители которой стали руководителями кафедр и научно-исследовательских институтов, продолжая развивать идеи своего учителя в различных областях медицины.

Е.М. Тареев со своими учениками оставил грандиозное научное наследие, охватить которое в рамках краткой мемориальной статьи не представляется возможным. Как писал академик РАМН В.В. Серов, «о Евгении Михайловиче трудно писать коротко, он слишком масштабен» [1]. Тем не менее в канун 130-летия со дня рождения Е.М. Тареева можно и нужно вспомнить основные достижения этого «корифея российской медицины» [4].

### Краткая биография

Евгений Михайлович Тареев родился 25 мая 1895 г. в семье известного философа и православного богослова, профессора Московской духовной академии Михаила Михайловича Тареева. Мать Е.М. Тареева – Александра Ивановна Сперанская любила поэзию, хорошо играла на пианино и обучала музыке детей.

В 1913 г. Е.М. Тареев окончил гимназию в Сергиевом Посаде и поступил на медицинский факультет Императорского Московского университета [ныне – ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)]. В связи с Первой мировой войной обучение в университете завершилось на год раньше положенного срока в 1917 г., после чего Е.М. Тареев начал работу ординатором в госпитальной терапевтической клинике университета [ныне – клиника госпитальной терапии им. А.А. Остроумова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)]. Работая под руководством ведущих клиницистов того времени (В.Е. Предтеченского, М.И. Вихерта, М.П. Кончаловского), Е.М. Тареев довольно быстро сформировался как врач и ученый: с 1924 г. – ассистент, а с 1929 г. – приват-доцент этой кафедры. С 1929 г. наряду с кафедральной работой он в течение 12 лет руководил клиникой Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, что нашло отражение в его научных трудах, прежде всего в фундаментальной монографии «Клиника малярии» (1943 г.), отмеченной в 1946 г. Государственной (Сталинской) премией СССР.

С 1936 г. Е.М. Тареев руководил кафедрой факультетской терапии 3-го Московского медицинского института, а в 1951 г. избран заведующим кафедрой терапии и профессиональных заболеваний санитарно-гигиенического



**Рис. 1. Евгений Михайлович Тареев**  
(25 мая 1895 – 17 августа 1986).

**Fig. 1. Evgeniy Mikhaylovich Tarayev**  
(25 May 1895 – 17 August 1986).

факультета 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова (ныне – кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии), которой руководил до конца жизни.

В 1967 г. кафедра переехала из больницы №24 г. Москвы в новую, специально построенную многопрофильную клинику на улице Рассолимо, ставшую постоянной клинической базой кафедры Е.М. Тареева, в стенах которой сформировалась его научная школа. Все этапы создания этой клиники, начиная с проектирования, закладки фундамента и заканчивая оснащением оборудованием, проходили при самом непосредственном участии Е.М. Тареева и с учетом его пожеланий. В этом ему активно помогали все сотрудники кафедры, особенно А.С. Мухин, а также С.О. Андросова, которая в дальнейшем в течение многих лет занимала должность заместителя директора клиники по лечебной работе. После ухода из жизни Е.М. Тареева клинике присвоено его имя (ныне – клиника ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева, в обиходе закрепилось название «Тареевка»).

### Научное наследие Е.М. Тареева

Активная научная жизнь Е.М. Тареева началась рано: в 1924 г. появляются его первые научные статьи в ведущих клинических журналах («Клиническая медицина», «Русская клиника», «Терапевтический архив», «Московский медицинский журнал»), посвященные разной тематике, а уже в 1929 г. выходит его первая ставшая знаменитой монография «Анемия брайтиков» [5]. Вслед за этим – ряд статей и монографий по различным вопросам внутренней медицины, значимость которых позволила Е.М. Тарееву в 1935 г. стать доктором медицинских наук (без защиты диссертации), а спустя год – профессором. Высокая научная активность сохранялась на протяжении всей долгой жизни Е.М. Тареева. За свою творческую карьеру он являлся автором более 800 научных статей, 10 монографий, соавтором многих руководств и учебников, Героем Социалистического Труда (1965 г.), заслуженным деятелем науки РСФСР (1948 г.), академиком АМН СССР (1948 г.), лауреатом Сталинской премии (1946 г.), Ленинской премии (1974 г.) и Государственной премии СССР (1983 г.). Под его руко-

водством выполнено 48 докторских и 155 кандидатских диссертаций. Особенности Е.М. Тареева и созданной им школы стали углубленное изучение не только частных проблем внутренней патологии, но и общих закономерностей проявления болезни с выделением «клинического синдрома», неуклонное следование нозологическому принципу, настойчивый поиск этиологического фактора болезни и отказ от полипрагмазии.

### Вклад в нефрологию

Своему становлению во 2-й половине XX в. отечественная нефрология обязана в первую очередь исследованиям Е.М. Тареева и представителей его школы. Именно здесь он оставил наибольшее наследие, за что его по праву считают основоположником российской нефрологии [6]. Нефрологическим проблемам посвящена большая часть монографий Е.М. Тареева, в частности «Анемия брайтиков» (1929 г.), «Болезни почек» (1936 г.), «Нефриты» (1958 г.), а также коллективные руководства под его редакцией – «Основы нефрологии» (1972 г.), «Клиническая нефрология» (1983 г.). В них представлены уникальные на тот период достижения в области клинической и фундаментальной нефрологии, в частности передовые методы оценки функции почек (проба Реберга–Тареева), классификация болезней почек, механизмы почечной анемии, этапы развития почечной недостаточности и современные методы ее коррекции. Впервые в отечественной литературе описано два варианта нефротического синдрома – гиповолемический и гипervолемический, требующих разной терапевтической тактики (И.М. Кутырина, Л.Р. Полянцев). Да и сам термин «нефротический синдром» впервые введен в медицинскую терминологию именно Е.М. Тареевым с целью обозначения тяжелого гломерулярного поражения, которое характеризуется рядом симптомов: «... массивная альбуминурия с периодическим резко усиливающейся цилиндрурией, большие отеки..., гиперхолестеринемия, гипопроотеиноплазмия...» [5].

Большим вкладом Е.М. Тареева и его учеников следует считать развитие иммунологического направления в нефрологии [Т.Г. Траянова, И.Е. Тареева, Н.А. Мухин, Е.М. Шилов, Л.В. Козловская (Лысенко) и др.], в частности изучение клеточного иммунитета. Выявление важной роли локальных клеточных реакций фагоцитоза непосредственно в почках, а также значения цитокинов, тромбоцитарно-эндотелиального звена в патогенезе нефропатий позволило обосновать и модифицировать иммуносупрессивное лечение нефрита, которое впервые стало использоваться именно в клинике Е.М. Тареева (И.Е. Тареева, Н.А. Мухин, Е.М. Шилов, Т.Н. Краснова, Н.Б. Гордовская и др.) [7].

Благодаря тесному сотрудничеству с кафедрой патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова внедрена в практику прижизненная биопсия почек и накоплен наибольший в России морфологический архив (В.В. Серов, В.А. Варшавский) – необходимое условие для проведения научных исследований и решения практических лечебно-диагностических задач в области нефрологии. Результаты многолетних исследований этих научных коллективов оценены в 1991 г. присуждением Государственной премии за фундаментальные исследования проблемы гломеруло-нефритов [В.В. Серов, М.А. Пальцев, Н.А. Мухин, И.Е. Тареева, Л.В. Козловская (Лысенко), В.А. Варшавский, а также сотрудник НИИ трансплантологии и искусственных органов М.Я. Ратнер].

В клинике под руководством Е.М. Тареева впервые в нашей стране подробно изучены проявления поражения

почек при системной красной волчанке, геморрагическом васкулите, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитах, криоглобулинемическом васкулите, инфекционном эндокардите, а также особенности идиопатического быстро прогрессирующего гломерулонефрита, который Е.М. Тареев рассматривал гораздо шире, чем только нефрит с «полулуниями», переводя его по существу в разряд синдромного признака, что полностью соответствует современному взгляду на эту проблему [8].

Большое внимание Е.М. Тареев уделял вопросам почечной недостаточности, что привело к открытию в его клинике в 1967 г. первого в стране отделения хронического гемодиализа во главе с его учеником В.М. Ермоленко, который по инициативе Е.М. Тареева ездил с целью освоения метода в Великобританию. В 1968 г. создано Всесоюзное научное общество нефрологов, где Е.М. Тареев до конца своей жизни оставался бессменным председателем.

### Вклад в ревматологию

Ревматология являлась одним из приоритетных направлений научной деятельности Е.М. Тареева и сотрудников его кафедры (В.А. Насонова, Н.Г. Гусева, О.М. Виноградова, И.Е. Тареева, Е.Н. Семенкова, А.П. Соловьева и др.), фундаментальные исследования которых стали уникальными по своему масштабу и новизне трудами в этой области. За время научной деятельности Е.М. Тареевым подробно изучены особенности течения системной красной волчанки, ревматоидного артрита (РА), узелкового полиартериита, геморрагического васкулита, системной склеродермии и дерматомиозита. Одним из важных итогов многолетних исследований Е.М. Тареева при активном участии В.А. Насоновой, О.М. Виноградовой, Н.Г. Гусевой стала монография «Коллагенозы» (1965 г.), которая охватила наибольший в стране на тот период времени опыт наблюдения и лечения этих больных.

Е.М. Тареев стал одним из немногих отечественных клиницистов, кто отстаивал точку зрения о неинфекционном генезе коллагенозов и пропагандировал термин РА, противопоставляя его другим терминам, в частности «инфекционно-аллергический полиартрит», указывая на инфекционно-зависимый характер этого заболевания. В то время это имело принципиальное значение с терапевтической точки зрения, что Е.М. Тареев подчеркивал в своих трудах: «Мной руководят, однако, не столько терминологические интересы, сколько практическая задача – отвести большую противомикробную терапию и профилактику от неинфекционных больных, каковыми является большинство больных РА» [9]. В клинике им. Е.М. Тареева впервые сформирована концепция РА как системного заболевания, висцеральные проявления которого способны определять прогноз болезни в целом [10].

Именно благодаря работам Е.М. Тареева и его учеников в отечественной литературе стали широко обсуждаться разнообразные паранеопластические проявления, мало известные в начале 1960–70-х годов, чему способствовало глубокое изучение вторичного (опухолевого) дерматомиозита и констатация его ремиссии после своевременного удаления опухоли [11].

Е.М. Тарееву и его школе по праву принадлежит приоритет в изучении системных васкулитов – большой и плохо изученной в его период жизни группы заболеваний с неблагоприятным в большинстве своем прогнозом. Символично, что первое в нашей стране прижизненное описание случая узелкового полиартериита, подтвержден-

ного морфологически, принадлежит именно Е.М. Тарееву в период его работы ассистентом на кафедре госпитальной терапии (1926 г.) [12]. Именно в клинике им. Е.М. Тареева впервые в нашей стране диагностирован и первый случай микроскопического полиангиита [13].

Большим вкладом в развитие отечественной ревматологии стали монографии представителей школы Е.М. Тареева: «Геморрагический васкулит» и «Системная красная волчанка» (1959 и 1972 г., В.А. Насонова), «Волчаночный нефрит» (1976 г., И.Е. Тареева), «Дерматомиозит» (1980 г., А.П. Соловьева), «Системные васкулиты» (1988 г., Е.Н. Семенкова).

За развитие научных исследований в области коллагеновых болезней и ревматологии в 1974 г. академиком Е.М. Тарееву, А.И. Нестерову, А.И. Струкову присуждена Ленинская премия.

### Вклад в гепатологию

Е.М. Тареев уделял большое внимание изучению многих вопросов гепатологии, в первую очередь это касается проблем этиологии вирусного гепатита. Еще в 1939 г., за 25 лет до открытия австралийского антигена, Е.М. Тареев и соавторы (П.Г. Сергиев и др.) впервые в мире описали клиническую картину сывороточного гепатита и обосновали возможность его передачи безбактериальным фильтратом сыворотки инфицированного больного. Так, изучая эпидемию желтухи у лиц, подвергшихся вакцинации против лихорадки паппатачи, источником возбудителя гепатита они посчитали сыворотку одного из доноров, в которой, по их мнению, находился возбудитель – вирус гепатита [14]. Статья Е.М. Тареева и соавт. «Вирусная желтуха (эпидемический гепатит в связи с иммунизацией человеческой сывороткой)», опубликованная в 1940 г., стала первым фундаментальным достижением на пути признания вирусной природы гепатита [14].

Е.М. Тареев впервые в стране выдвинул теорию формирования хронической патологии печени в виде последовательной патогенетической цепи: острый гепатит – хронический гепатит – цирроз печени – гепатоцеллюлярная карцинома [15]. Характеризуя хронический гепатит, Е.М. Тареев писал: «К этому заболеванию следует подходить не только как к исходу острой формы заболевания с морфологической картиной рубцовой печени, но и как к группе последовательно возобновляющихся процессов, состояний, которые, неуклонно прогрессируя, ведут при неблагоприятных условиях к необратимой перестройке структуры с развитием цирроза и даже цирроза-рака печени» [16].

Е.М. Тарееву и его ученикам принадлежит приоритет в изучении внепеченочных проявлений хронического гепатита вирусной этиологии (З.Г. Апросина, Т.М. Игнатова, П.Е. Крель, Т.Н. Лопаткина и др.). Эти исследования позволили Е.М. Тарееву сформулировать положение о хроническом активном гепатите и доказать, что он является системным заболеванием с преимущественным поражением печени, характеризующимся прогрессирующим течением и частым исходом в цирроз печени [17, 18].

Е.М. Тареевым и представителями его школы совместно с сотрудниками кафедры патологической анатомии ПМГМУ им. И.М. Сеченова (В.В. Серов и др.) впервые в нашей стране подробно изучены алкогольные поражения печени. Показано (А.С. Мухин, В.С. Моисеев), что алкоголь без вирусов может вызывать все стадии алкогольной болезни печени – острый и хронический алкогольный гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [19]. Изу-

чение алкогольного гиалина, в том числе вызываемых им иммунопатологических реакций, способствующих прогрессированию алкогольного поражения печени, почек и других органов, позволило найти объяснение системности проявлений алкогольного гепатита и цирроза печени [20].

### Вклад в изучение проблемы ПБ и амилоидоза

Проблема амилоидоза являлась объектом углубленного исследования Е.М. Тареева и его учеников на протяжении многих лет. В результате дана всеобъемлющая клиническая характеристика этой малоизученной патологии, предпринимались шаги по изучению патогенеза и усовершенствованию классификации амилоидоза с учетом условий практического здравоохранения. С конца XX в. бурное развитие проблемы амилоидоза и связанные с этим изменения в его классификации пришлось на последние годы жизни Е.М. Тареева, тем не менее встречены сразу со свойственной ему быстротой восприимчивости всего нового и перспективного, но при этом под углом собственного взгляда, базирующегося на огромном опыте и глубоком знании вопроса в целом. За разработку этой малоизученной проблемы Е.М. Тарееву и его сотрудникам (О.М. Виноградова, Н.А. Мухин, В.В. Сура, В.В. Серов) в 1983 г. присуждена Государственная премия СССР.

Важным направлением, способствовавшим разработке проблемы амилоидоза, явилось изучение ПБ, при которой амилоидоз встречается почти у 40% больных. Впервые в нашей стране в клинике Е.М. Тареева выдвинута и поддержана Е.М. Тареевым концепция ключевой роли секреторной дегрануляции нейтрофилов в развитии приступа ПБ [Л.В. Козловская (Лысенко)], впервые в отечественной практике апробирован для лечения ПБ и связанного с ней амилоидоза колхицин. Тонкие механизмы, лежащие в основе дегрануляции нейтрофилов при обострении ПБ, оказалось возможным объяснить после открытия мутации гена, ответственного за транскрипцию пирина – одного из регуляторов воспалительного ответа нейтрофилов, макрофагов и других клеток врожденного иммунитета, участвующих в реализации аутовоспаления. Установление сущности ПБ как аутовоспалительного заболевания послужило отправной точкой для более широкого изучения роли аутовоспаления в клинике внутренних болезней в целом. В частности, это относится и к заболеваниям, традиционно относящимся к группе аутоиммунной и/или ревматологической патологии [21].

Этот новый аспект исследований еще раз обращает нас к прозорливому высказыванию Е.М. Тареева о том, как «... важно изучать редкие болезни для понимания общих закономерностей развития и более распространенных заболеваний». Результаты фундаментального исследования по проблеме ПБ представлены в монографии одной из соратниц Е.М. Тареева О.М. Виноградовой «Периодическая болезнь», за которую автор удостоена премии им. М.П. Кончаловского.

### Вклад в пульмонологию и кардиологию

По-видимому, Е.М. Тарееву и В.А. Насоновой принадлежит первое в нашей стране описание фиброзирующего альвеолита (1957 г.), что дало мощный импульс к широкому изучению хронических интерстициальных заболеваний легких. К настоящему времени в клинике им. Е.М. Тареева проанализирован большой клинический материал, касающийся больных с диффузным поражением легочного интерстиция, выделены основные клинические формы хронических интерстициальных болезней легких. Благодаря

внедрению в практику бронхоальвеолярного лаважа, современных функциональных легочных проб, методов компьютерной томографии и биопсии легких сотрудниками кафедры Е.М. Тареева (Б.М. Корнев и др.) достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития и прогрессирования данной группы болезней, что позволило выделить различные клинко-морфологические варианты поражения легочной ткани при интерстициальных болезнях легких.

Е.М. Тареев внес значимый вклад в разработку проблемы гипертонической болезни и гипертонических синдромов. Ему принадлежит приоритет в изучении злокачественной формы гипертонической болезни, которую он рассматривал не только как синдром, но и как отдельную нозологическую единицу, придавая большое значение почечному фактору в ее патогенезе. Этому посвящена его монография «Гипертоническая болезнь» (1948 г.).

Многолетние исследования учеников Е.М. Тареева (А.В. Сумароков, В.С. Моисеев, А.А. Михайлов, С.В. Моисеев, А.С. Мухин) значительно улучшили представления об особенностях течения редких болезней миокарда в рамках диффузных заболеваний соединительной ткани, амилоидоза, саркоидоза, при интоксикации этанолом и длительном лечении глюкокортикостероидами, что позволило внести существенный вклад в расшифровку проблемы кардиомиопатий.

### Послесловие

Академик АМН СССР Е.М. Тареев ушел из жизни 17 августа 1986 г., оставив фундаментальное научное наследие, которое является предметом подробного изучения в научных исследованиях [2]. После ухода из жизни Е.М. Тареева с 1986 по 2018 г. кафедрой руководил один из его ближайших учеников – академик РАН, профессор Н.А. Мухин, который свято чтит память о своем учителе и бережно поддерживал и развивал принципы школы, заложенные Е.М. Тареевым. В настоящее время клиника им. Е.М. Тареева и кафедра на ее базе (заведующий – член-корреспондент РАН, профессор С.В. Моисеев) достойно продолжают традиции школы Е.М. Тареева, являясь клинической базой ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) по изучению различных заболеваний в области нефрологии, ревматологии, гепатологии, аутовоспалительной

патологии и амилоидоза, а также редких болезней (болезнь Фабри, болезнь Коновалова–Вильсона и др.). Такая многопрофильность позволяет клинике поддерживать авторитет учреждения, где занимаются «трудными больными», устанавливают сложные диагнозы и, соответственно, оказывают необходимую больному помощь. Недаром Е.М. Тареев любил повторять: «...все чаще встречаются многосистемные заболевания, как бы нарочно стирающие границы пульмонологии, кардиологии, нефрологии, артрологии, гематологии и т.д.». Многообразие неспецифических проявлений и возможность их возникновения при самой разной этиологии значительно обогащает современную клинику внутренних болезней симптоматикой, понимание которой требует от интерниста широкого кругозора. Вот почему «при всей важности продолжающейся специализации необходимость сохранения интегрирующего общетерапевтического подхода представляется очень актуальной». И эту позицию Е.М. Тареев отстаивал всегда.

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

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследований и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

### Список сокращений

ПБ – периодическая болезнь

РА – ревматоидный артрит

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Исторический вестник ММА им. И.М. Сеченова. М.: ШИКО, 1995; с. 29, 34 [Istoricheskii vestnik MMA im. IM Sechenova. Moscow: Shiko, 1995; p. 29, 34 (in Russian)].
2. Остапенко В.М. Вклад Е.М. Тареева и его школы в клинику внутренних болезней: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005; с. 28 [Ostapenko VM, Vklad EM Tareeva i ego shkoli v kliniku vnutrennikh boleznei: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2005; p. 28 (in Russian)].
3. Silverman ME, Murray TJ, Bryan CS. The Quotable Osler. Revised Paperback Edition, American College of Physicians, Philadelphia, 2008.
4. Чазов Е.И. Дисрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни. *Кардиологический вестник*. 2006;1:5 [Chazov EI. The body's dysregulation and hyperactivity as predictors of disease. *Kardiologicheskii vestnik*. 2006;1:5 (in Russian)].
5. Тареев Е.М. Анемия брайтиков. М.: Факультетская терапевтическая клиника I МГУ. 1929; с. 140 [Tareev EM. Anemia braitikov. Moscow: Fakultetskaia terapevcheskaia klinika I MGU, 1929; p. 140 (in Russian)].
6. Сорокина Т.С., Остапенко В. М. Евгений Михайлович Тареев – основоположник Российской нефрологии. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2014;3 [Sorokina TS, Ostapenko VM. Evgeniy Mikhaylovich Tareev as a founder of Russian nephrology. *Problemy sotsialnoi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsiny*. 2014;3 (in Russian)].
7. Тареев Е.М. Клиническая нефрология. М.: Медицина, 1983 [Tareev EM. Klinicheskaiia nephrologia. Moscow: Medicine, 1983 (in Russian)].
8. Шилов Е.М., Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению быстропрогрессирующей

- ющего гломерулонефрита (экстракапиллярного гломерулонефрита с полулуниями). *Нефрология*. 2015;19(6):73-82 [Shilov EM, Kozlovskaya NL, Korotchaeva UV. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of rapidly progressive glomerulonephritis (extracapillary glomerulonephritis with crescent formation). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(6):73-82 (in Russian)].
9. Тареев Е.М. К упорядочению классификации и номенклатуры ревматических и «суставных» заболеваний. *Советская медицина*. 1976;10:44-51 [Tareev EM. K uporadocheniiu klassifikatsii i nomenklatury sustavnikh zabolevaniy. *Sovetskaya meditsina*. 1976;10:44-51 (in Russian)].
10. Тареев Е.М. Висцеральные поражения при системных васкулитах и ревматоидном артрите. *Советская медицина*. 1956;5:10-8 [Tareev EM. Visceral lesions in systemic vasculitis and rheumatoid arthritis. *Sovetskaya medicina*. 1956;5:10-8 (in Russian)].
11. Тареев Е.М., Соловьева А.П., Виноградова О.М., и др. К проблеме дерматомиозита у больных с первично-множественной локализацией злокачественной опухоли. *Клиническая медицина*. 1985;63(6):41-6 [Tareev EM, Soloveva AP, Vinogradova OM, et al. K probleme dermatomiozita u bolnikh s pervichno-mnozhestvennoi lokalizatsiei opukholi. *Klinicheskaya medicina*. 1985;63(6):41-6 (in Russian)].
12. Тареев Е.М. К клинике узелкового периартериита. *Русская клиника*. 1926;28:157-68 [Tareev EM. K klinike uzellovogo periarteriita. *Russkaya klinika*. 1926;28:157-68 (in Russian)].
13. Семенкова Е.Н., Бекетова Т.В., Коган Е.А., и др. Современные представления о микроскопическом полиангиите. *Терапевтический архив*. 1995;67(5):39-41 [Semenkova EN, Beketova TV, Kogan EA, et al. Sovremennye predstavleniya o mikroskopicheskom poliangiite. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1995;67(5):39-41 (in Russian)].
14. Сергиев П.Г., Тареев Е.М., Гонтаева А.А. Вирусная желтуха в связи с иммунной человеческой сывороткой. *Терапевтический архив*. 1940;11(6):596-611 [Sergiev PG, Tareev EM, Gonrareva AA. Virusnaya zheltukha v svyazi s immunnoi chelovecheskoi syvorotkoi. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1940;11(6):596-611 (in Russian)].
15. Тареев Е.М., Волгарев М.Н., Яцышина Т.А. Цирроз-рак печени в клинике и эксперименте. *Успехи гепатологии*. 1966;1:161-82 [Tareev EM, Volgarev MN, Yatsyshina TA. Cirros-rak pecheni v klinike i eksperimente. *Uspechi hepatologii*. 1966;1:161-82 (in Russian)].
16. Тареев Е.М. Хронические гепатиты и циррозы печени. *Терапевтический архив*. 1958;30(2):3-20 [Tareev EM. Khronicheskie hepatity i chirrozy pecheni. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1958;30(2):3-20 (in Russian)].
17. Тареев Е.М., Апросина З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание. *Терапевтический архив*. 1975;47(4):127-34 [Tareev EM, Aprosina ZG. Chronicheskii aktivnii hepatit kak sistemnoe zabolevanie. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1975;47(4):127-34 (in Russian)].
18. Тареев Е.М., Апросина З.Г., Семенкова Е.Н. Ревматологические аспекты хронического гепатита. *Терапевтический архив*. 1979;51(7):9-13 [Tareev EM, Aprosina ZG, Semenkova EN. Revmatologicheskie aspekty khronicheskogo hepatita. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 1979;51(7):9-13 (in Russian)].
19. Мухин А.С. Алкогольная болезнь печени: автореф. дис ... д-ра мед. наук. М., 1980; с. 32 [Mukhin A.S. Alkogolnaya bolezнь pecheni: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 1980; p. 32 (in Russian)].
20. Тареев Е.М., Мухин А.С., Семендяева М.Е., и др. Острый алкогольный гепатит (патогенез, клиническая симптоматология, дифференциальный диагноз, лечение, прогноз). *Успехи гепатологии*. 1978;7:161-78 [Tareev EM, Mukhin AS, Semendyaeva ME, et al. Ostrii alkogolnii hepatit (patogenez, klinicheskaya simptomologiya, differencialnii diagnost, lechenie, prognoz). *Uspechi hepatologii*. 1978;7:161-78 (in Russian)].
21. Насонов Е.Л. Проблемы аутоиммунитета в ревматологии. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1056-63 [Nasonov EL. Autoimmunity in rheumatology: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1056-63 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202501

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.10.2024



OMNIDOCTOR.RU